

COURS DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

LEÇONS

SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DES

SUBSTANCES TOXIQUES

ET MÉDICAMENTEUSES

PAR

A. VULPIAN

Professeur de pathologie expérimentale à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine, médecin de l'Hôtel-Dieu, etc.

DEUXIÈME FASCICULE

Strychnine.



PARIS

OCTAVE DOIN, ÉDITEUR

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1882

LEÇONS

SUR

LES SUBSTANCES TOXIQUES

ET MÉDICAMENTEUSES

COULOMMIERS. — TYPOGRAPHIE PAUL BRODARD.

COURS DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

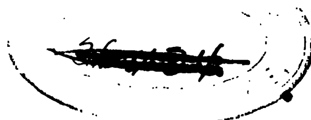
LEÇONS
SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE
DES

SUBSTANCES TOXIQUES
ET MÉDICAMENTEUSES

PAR

A. VULPIAN

Professeur de pathologie expérimentale à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine, médecin de l'Hôtel-Dieu, etc.



PARIS
OCTAVE DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1882

B

s'atténuant progressivement, la grenouille revient entièrement à l'état normal.

Chez les mammifères, le cœur ne s'arrête pas non plus, en général, au moment même où la mort produite par la strychnine a lieu, et l'on peut entretenir les mouvements de cet organe, en pratiquant la respiration artificielle. Si la dose absorbée par l'animal est relativement faible, on peut, par ce procédé, faire renaître la respiration spontanée et ranimer la vie. Pendant qu'on pratique la respiration artificielle, des accès de tétanos strychnique se produisent ; ils sont d'ordinaire moins violents que ceux qui ont précédé et déterminé la mort. Mais il faut se hâter de commencer les insufflations pulmonaires; car les centres bulbo-médullaires perdent très vite leur excitabilité fonctionnelle après la mort causée par les convulsions du strychnisme, et, pour peu que l'on tarde, la respiration artificielle, tout en entretenant pendant un certain temps les mouvements du cœur, pourrait demeurer inefficace : on ne verrait se reproduire ni mouvements respiratoires spontanés, ni mouvements convulsifs et le cœur s'arrêterait au bout d'un temps plus ou moins long.

Lorsque la dose de strychnine absorbée dépasse notablement celle qui est strictement suffisante pour tuer l'animal, la respiration artificielle, même commencée avant la mort, au moment, par exemple, où débute le premier accès de srtychnisme, ne peut pas toujours sauver la vie. Les convulsions se produisent, d'abord extrêmement violentes ; puis leur intensité diminue; elles ne consistent plus qu'en secousses plus ou moins faibles, généralisées, plus prononcées pour les

membres que pour les autres parties du corps : elles cessent même parfois pendant quelques minutes pour recommencer ensuite. Comme l'a fait voir récemment M. Ch. Richet [1], cet état peut se prolonger plusieurs heures, même lorsque la dose de strychnine est très considérable ; mais les animaux finissent par succomber, le plus souvent par arrêt du cœur, bien que l'on ait continué à pratiquer avec soin la respiration artificielle. Nous aurons à parler plus tard de ces faits intéressants.

Quelle est la cause des convulsions provoquées par la strychnine chez les animaux ?

Cette question implique la solution préalable d'un autre problème, à savoir de celui qui concerne le lieu d'action de la strychnine et des autres poisons convulsivants analogues. Des convulsions peuvent être produites chez un animal vertébré par une excitation de l'encéphale, ou de la moelle allongée, ou de la moelle épinière, ou des nerfs, ou des muscles. Sur quels organes, parmi ceux-là, porte l'action de la strychnine ? Disons immédiatement que c'est sur le bulbe rachidien et la moelle épinière. Il est facile de démontrer que les parties les plus élevées de l'encéphale sont hors de cause dans la production des effets caractéristiques de l'empoisonnement strychnique. Il suffit d'enlever sur une grenouille ou sur un jeune mammifère les hémisphères cérébraux et de soumettre ensuite l'un ou l'autre de ces animaux à l'action de la strychnine. On verra que les phénomènes de l'intoxication seront tout à fait les mêmes

1. Ch. Richet. *De l'action de la strychnine à très forte dose sur les mammifères* (Comptes-rendus de l'Acad. des sciences, 12 juillet 1880).

que chez un animal semblable, entièrement intact.

Magendie a fait voir, le premier, que c'est par leur action sur la moelle que les poisons de ce genre déterminent des convulsions. Ses premières expériences avaient été faites à l'aide de l'extrait de l'*upas tieuté* (de Java), qui est, comme nous l'avons dit, une sorte de *strychnos*. « C'est, disait-il, un puissant stimulant de la moelle épinière ; à très-petite dose, il cause la mort, en déterminant une contraction tétanique prolongée de tous les muscles auxquels la moelle de l'épine fournit des nerfs, contraction qui suspend nécessairement la respiration et produit l'asphyxie. Arrivé à la moelle épinière, le poison agit sur elle comme un excitant énergique, dont les effets sont analogues à ceux que l'on détermine, en irritant la moelle de l'épine par un moyen mécanique ou par le fluide galvanique [1]. »

Magendie, pour prouver que c'est bien sur la moelle épinière que l'extrait d'*upas tieuté* agit, avait fait les expériences suivantes. Il avait coupé la moelle épinière entre l'occipital et la première vertèbre cervicale sur des chiens qu'il venait d'empoisonner avec cet extrait et qui présentaient des convulsions tétaniques généralisées ; ces convulsions ne cessaient pas tout aussitôt, et il s'en reproduisait d'autres quelques moments après que celles-ci avaient disparu. D'autre part, il injectait plusieurs gouttes d'une solution d'upas dans la plèvre d'un fort chien ; puis, immédiatement après, il enfonçait une tige de baleine dans toute la longueur du canal vertébral. Il détruisait ainsi toute la moelle épinière. La circulation

1. F. Magendie, *Examen de l'action de quelques végétaux sur la moelle épinière* (Mémoire lu à l'Institut le 24 avril 1809).

n'était pas arrêtée à la suite de cette opération, et cependant il ne se manifestait aucune contraction tétanique. Dans une autre expérience, il attendait l'apparition des premières convulsions, puis il enfonçait peu à peu la tige de baleine dans le canal rachidien (à partir de l'espace occipito-atloïdien) : les convulsions cessaient progressivement d'avant en arrière, c'est-à-dire d'abord dans les parties innervées par la région cervicale de la moelle, puis dans celles qui reçoivent leurs nerfs de la région dorsale de ce centre, et enfin dans celles qui correspondent à la région lombaire.

Ces expériences, et quelques autres que je n'ai pas besoin de citer, autorisaient Magendie à conclure que c'était bien sur la moelle épinière qu'agissait l'*upas tieuté;* et, en terminant ce mémoire remarquable, il ajoute qu'il a obtenu des effets tout semblables avec l'extrait aqueux et surtout l'extrait alcoolique de la noix vomique, comme aussi avec l'extrait du fruit de l'*Ignatia amara* ou fève de Saint-Ignace.

Il suffit, du reste, pour se convaincre que c'est bien sur la moelle épinière que ces substances agissent, de sectionner sur un mammifère, ou sur une grenouille, les nerfs d'un des membres postérieurs et d'empoisonner ensuite l'animal, soit avec un de ces extraits, soit avec la strychnine ou un sel de strychnine ; on verra les convulsions strychniques éclater dans toutes les parties du corps, à l'exception du membre dont les nerfs auront été préalablement coupés.

Cette expérience est corroborée par un autre fait expérimental qui en forme, pour ainsi dire, la contre-épreuve. Voici une grenouille sur laquelle on a lié

l'artère iliaque du côté droit. On vient d'injecter sous la peau de l'avant-bras gauche un vingtième de milligramme de chlorhydrate de strychnine en solution dans deux centigrammes d'eau environ. La grenouille est déjà en convulsions, et l'on peut voir que les mouvements spasmodiques sont pour le moins aussi violents dans le membre postérieur droit (préservé du contact direct de la strychnine par suite de la ligature préalable de l'artère iliaque correspondante) que dans celui du côté gauche.

Ce n'est donc pas par suite d'une action de la strychnine sur les muscles, ou sur les nerfs moteurs, que les convulsions se produisent chez les animaux strychnisés, mais bien par une action sur les centres bulbo-médullaires, comme le montraient d'ailleurs les expériences de Magendie, complétées par celle qui consiste à empoisonner avec de la strychnine un animal sur lequel on a enlevé les hémisphères cérébraux.

Mais la strychnine agit-elle sur toute la longueur des centres bulbo-spinaux, ou seulement sur les parties les plus élevées de ces centres, c'est-à-dire sur le bulbe rachidien et la région de la moelle la plus rapprochée du bulbe [1]?

Une des expériences de Magendie répond de la façon la plus nette à cette question. En effet, il avait vu que lorsqu'il broyait la moelle épinière à l'aide d'une tige de baleine, depuis l'atlas jusqu'à l'extrémité inférieure

1. Parmi les arguments qui ont été allégués pour prouver que la strychnine agirait d'une façon plus intense sur le bulbe rachidien que sur les autres parties des centres nerveux, on a cité les recherches de E. Gay (*Centralblatt*, 1867, p. 49), d'après lesquelles on trouverait, chez les animaux empoisonnés par la strychnine, une quantité de ce poison relativement plus considérable dans la moelle allongée que dans la moelle épinière et dans le pont de Varole. Ces recherches n'ont pas été, que je sache, confirmées par d'autres investigateurs, et, quand même elles l'auraient été, elles n'auraient peut-être pas la signification qu'on leur a attribuée.

de cet organe, sur un chien en pleines convulsions strychniques, le tétanos disparaissait de proche en proche des parties antérieures du corps vers les membres postérieurs, au fur et à mesure que la tige était de plus en plus enfoncée dans le canal vertébral. Cette expérience est facile à répéter et donne bien le résultat indiqué par Magendie. On peut la faire aussi sur une grenouille : elle est même plus nette encore chez les animaux de cette classe, à cause de leur grande résistance. On peut suspendre l'opération de la destruction de la moelle pendant plus longtemps, à différentes hauteurs du canal rachidien, et observer avec plus d'attention encore l'influence de cette destruction sur les convulsions strychniques.

On peut d'ailleurs, sur un vertébré quelconque, faire une autre expérience pour le moins aussi décisive. Que l'on coupe la moelle épinière en travers sur un chien ou un lapin, par exemple, vers le milieu de la région dorsale, et que l'on empoisonne l'animal avec de la strychnine, lorsque l'excitabilité réflexe de la moelle, affaiblie pour quelque temps par l'opération (ébranlement nerveux presque continuel pendant la mise à nu de la moelle, hémorrhagies plus ou moins abondantes, *choc* par la section de la moelle), aura non seulement récupéré son énergie première, mais encore subi, dans la partie située au delà de la section, l'exaltation qui se produit toujours dans ces conditions, on verra que les convulsions caractéristiques du strychnisme auront lieu tout aussi bien dans le train postérieur que dans le train antérieur et la tête.

Si l'expérience est faite sur une grenouille, il en sera

de même, et de la façon la plus nette. Voici une grenouille rousse sur laquelle la moelle épinière est coupée transversalement et complètement, à 4 millimètres en arrière de l'origine des nerfs brachiaux. On a introduit sous la peau du flanc gauche une très-petite quantité de chlorhydrate de strychnine en cristaux, sans eau. Il y a six ou huit minutes que le sel a été introduit. Les convulsions viennent de commencer. La respiration est devenue un peu plus rapide ; les mouvements de l'appareil hyoïdien étaient irréguliers depuis quelques instants, lorsqu'a éclaté le premier accès de strychnisme convulsif. Cet accès ne diffère en rien de ceux qui se produisent chez des grenouilles intactes : le corps est en raideur tétanique ; les membres postérieurs sont étendus, rigides, les orteils écartés ; les membres antérieurs sont étendus en arrière le long des côtés du corps (c'est une femelle) ; la tête est fortement fléchie sur la colonne vertébrale ; les globes oculaires sont enfoncés et recouverts par les paupières inférieures. Il y a des moments de détente générale, suivis de brusques reprises du tétanos. Voici l'accès terminé. Les paupières s'abaissent, les globes oculaires reprennent leur saillie ordinaire, les mouvements respiratoires s'effectuent de nouveau. Les membres postérieurs restent allongés, mais flasques. Ce repos ne dure pas longtemps ; après moins d'une minute, une nouvelle crise se produit, tout à fait semblable à la première. La partie de la moelle épinière située en arrière du lieu de la section a donc subi, comme la partie située en avant, l'exaltation morbide d'excitabilité que détermine la strychnine.

On peut encore, sur une grenouille, avant de la sou-

mettre à l'action de la strychnine, détruire ou enlever toute la partie antérieure du myélencéphale, c'est-à-dire le cerveau, les tubercules optiques, le cervelet, l'isthme de l'encéphale et la région antérieure de la moelle épinière, jusqu'en arrière des racines des nerfs brachiaux. Cette opération préalable une fois faite, on introduit sous la peau d'un des membres postérieurs une faible quantité d'un sel soluble de strychnine. Bien que, dans ces conditions, l'absorption soit notablement retardée, elle a lieu cependant et, au bout de plusieurs minutes, des convulsions tout à fait caractéristiques se produisent dans les membres postérieurs, le reste du corps restant dans un état de complète flaccidité.

D'autres expériences, bien connues aussi, donnent des résultats qui ont la même signification que les précédents. Ce sont celles qui consistent à sectionner complètement, en travers, le corps d'une grenouille pendant que les convulsions du strychnisme sont dans toute leur violence. Si la section est pratiquée un peu en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, on voit, après quelques instants, les accès convulsifs se produire dans les deux tronçons de l'animal, chaque fois qu'on touche la peau de l'un d'eux.

Si l'expérience est faite sur un triton, on peut, plus facilement que sur une grenouille, diviser l'animal en plusieurs tronçons pourvus chacun d'un segment de moelle épinière. Le strychnisme est plus long à se déclarer chez les tritons que chez les grenouilles, lorsque l'on introduit des cristaux de chlorhydrate de strychnine au milieu des muscles de la partie postérieure du corps. Quand une salamandre aquatique ainsi empoisonnée offre

des accès de strychnisme, si l'on sectionne son corps en travers et complètement d'abord en avant des membres antérieurs, puis en arrière et à une petite distance de ces membres, puis en avant des membres postérieurs et enfin, à une petite distance en arrière de ces membres, à l'origine de la queue, on aura sous les yeux cinq tronçons qui, tous, présenteront de brusques réactions réflexes, chaque fois que l'on touchera très-légèrement leur tégument cutané. Ces réactions, pour le tronçon céphalique, consisteront surtout en un mouvement de retrait des globes oculaires et un mouvement comme respiratoire de l'appareil hyoïdien.

On doit donc admettre que toutes les régions de l'axe bulbo-spinal sont impressionnées d'une façon analogue par la strychnine et que ces diverses régions peuvent alors donner lieu aux brusques et violentes réactions réflexes qui caractérisent le strychnisme.

Tous les physiologistes sont d'ailleurs d'accord sur ce point; mais il en est qui ont prétendu que les convulsions se montrent d'abord dans les parties antérieures du corps, et qu'elles n'apparaissent qu'un peu plus tard dans les parties postérieures.

Lorsque la moelle épinière est coupée transversalement, en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, sur une grenouille, on voit quelquefois, en effet, les mouvements convulsifs se produire dans la tête et les membres antérieurs, un moment avant qu'ils n'apparaissent dans la partie postérieure du tronc et dans les membres postérieurs. Mais cela n'a pas lieu toujours. On peut, du reste, expliquer facilement ce résultat expérimental. Les convulsions du strychnisme, comme nous allons

bientôt le voir, paraissent être des phénomènes réflexes : elles sont provoquées, lorsqu'il n'y a pas d'excitations extérieures, par les mouvements de telles ou telles parties de l'animal, surtout par ceux des membres, de la tête et de l'appareil respiratoire. Or, après la section de la moelle épinière opérée comme il vient d'être dit, il n'y a plus de mouvements spontanés possibles que dans la partie antérieure du tronc et dans la tête. Il y a des mouvements de ce genre qui ont lieu de temps à autre, comme les mouvements des yeux, et d'autres qui se renouvellent à intervalles plus ou moins courts : ce sont ceux de l'appareil hyoïdien. Il est facile de comprendre que l'un de ces mouvements, lorsque l'exaltation morbide déterminée par la strychnine aura atteint l'intensité suffisante, fera éclater un accès convulsif dans la partie antérieure du corps. S'il ne se produit d'abord qu'un spasme convulsif léger, ce spasme pourra se limiter dans la partie antérieure du corps, la partie postérieure restant immobile. Ce n'est que lors d'une autre attaque plus forte que la partie postérieure du corps entrera aussi en convulsion. On pourrait être amené ainsi à admettre que les convulsions, dans le strychnisme, éclatent d'abord dans la tête et dans les régions qui reçoivent leurs nerfs du bulbe rachidien et de la partie juxtabulbaire de la moelle épinière. Mais l'expérience dont nous parlons ne saurait être invoquée par les partisans de cette manière de voir comme un argument décisif en leur faveur. Nous venons de voir pourquoi, dans cette expérience, les convulsions paraissent quelquefois débuter dans les parties antérieures du corps. Ajoutons que, dans la plupart des cas, comme la moelle épinière

est seule coupée, la secousse du premier accès de strychnisme se communiquera de la partie antérieure à la partie postérieure du corps et y fera naître un spasme convulsif. Si l'intervalle qui sépare le début des convulsions du train antérieur du début de celles du train postérieur est extrêmement court, comme c'est la règle, la crise tétanique pourra paraître simultanée dans toute l'étendue du corps.

Je dois dire pourtant qu'en réalité, comme l'ont admis la plupart des physiologistes, le début du strychnisme est annoncé d'ordinaire par des symptômes bulbaires et en particulier par des modifications de la respiration qui s'accélère et qui peut devenir haletante chez le chien. Chez la grenouille, outre des modifications de la respiration, on observe assez souvent, avant les premiers accès de convulsions générales, des mouvements de rétraction des globes oculaires, des mouvements de flexion de la tête.

Les physiologistes se sont préoccupés de rechercher la cause à laquelle on devait attribuer la forme générale des mouvements convulsifs du strychnisme. Cette forme est toujours la même chez une espèce déterminée de mammifères, et elle est très analogue à la forme la plus ordinaire du tétanos traumatique de l'homme, c'est-à-dire à l'opisthotonos avec extension forcée des membres inférieurs et du tronc. Chez la grenouille, la tête est fléchie spasmodiquement sur la colonne vertébrale; mais, pour le reste du corps et les membres postérieurs, on observe la même forme de convulsions que chez les mammifères. Pour les membres antérieurs, nous avons

dit que l'attitude était différente suivant le sexe, ces membres étant fléchis convulsivement sous le sternum, lorsque l'expérience est faite sur un mâle ; ces mêmes membres étant étendus le long des parties latérales du corps, lorsqu'elle est faite sur une femelle.

On s'est demandé si cette forme constante des convulsions ne tiendrait pas à ce que la strychnine agirait d'une façon élective ou prédominante sur certains groupes d'éléments anatomiques de la moelle, sur les régions de la substance grise, par exemple, qui sont en relation avec les nerfs destinés aux muscles extenseurs des membres postérieurs. Cette atteinte systématique aurait naturellement pour raison d'être une constitution moléculaire ou une composition chimique un peu différente de ces éléments : en vertu de cette différence, la strychnine pourrait modifier les propriétés physiologiques de ces éléments anatomiques, en épargnant celles des éléments qui composent les centres médullaires des mouvements de flexion de ces mêmes membres.

On voit que cette théorie est fondée sur une hypothèse anatomo-physiologique, à savoir : l'existence de centres spéciaux dans l'axe cérébro-spinal ; les uns pour les mouvements de flexion, d'autres pour les mouvements d'extension, d'autres encore pour les mouvements d'adduction, puis pour les mouvements d'abduction, etc., c'est-à-dire pour chacun des grands mouvements que les diverses parties du corps peuvent exécuter.

De pareils centres existent-ils ?

Plusieurs physiologistes ont cru à l'existence de ces centres, en se fondant sur certains résultats expérimentaux. Ainsi, d'après J. Müller, Engelhart, Poletti et

autres, les excitations de la partie inférieure de la moelle épinière (c'est-à-dire de la partie située dans la région postérieure du canal rachidien), chez les grenouilles, détermineraient des mouvements d'extension des membres postérieurs. L'irritation des parties antérieures, vers l'origine des nerfs brachiaux, provoquerait des mouvements de flexion de ces mêmes membres postérieurs. L'irritation de la partie de la moelle qui correspond à la 2e et à la 3e vertèbres cervicales aurait pour conséquence un mouvement d'adduction des membres antérieurs. Enfin l'irritation des autres parties de la moelle produirait un écartement de ces membres antérieurs.

Mais, en étudiant ces résultats expérimentaux, on voit qu'ils peuvent s'expliquer sans qu'on soit obligé d'admettre l'existence de ces centres hypothétiques. Examinons d'abord ce qui concerne les mouvements ainsi provoqués dans les membres postérieurs.

On a mis à nu, sur cette grenouille, la moelle épinière dans presque toute sa longueur. Avec une aiguille assez grosse, je pique la moelle au niveau du lieu d'origine des nerfs brachiaux. Vous voyez aussitôt les membres postérieurs se fléchir et même exécuter plusieurs mouvements successifs de flexion exagérée. Je pique maintenant, à l'aide de la même aiguille, la moelle au milieu de la région d'où naissent les racines des nerfs destinés aux membres postérieurs : immédiatement ces membres s'étendent d'une façon brusque et convulsive.

Suivant moi, voici comment on doit interpréter ces phénomènes. Lorsqu'on irrite la partie antérieure de la moelle chez une grenouille, on produit une douleur très-

vive : l'animal exécute aussitôt avec ses membres postérieurs des mouvements pour chercher à éloigner de son corps l'agent d'irritation, et ces mouvements se composent surtout de mouvements de flexion. Lorsqu'on irrite la partie postérieure de la moelle, dans le point où se trouve l'origine des nerfs des membres postérieurs, on excite directement ces nerfs; on provoque ainsi une contraction spasmodique de tous les muscles correspondants, et comme l'ensemble des muscles extenseurs l'emporte beaucoup en puissance sur l'ensemble des muscles fléchisseurs, lorsqu'il s'agit de ces membres, c'est une extension convulsive que l'on détermine.

Les irritations expérimentales portant sur la région de la moelle épinière d'où naissent les racines des nerfs destinés aux membres antérieurs provoquent des mouvements de flexion avec adduction des membres antérieurs, si l'expérience est faite sur des grenouilles mâles, et une extension avec sorte d'abduction de ces mêmes membres, si ce sont des grenouilles femelles, et cela par la même raison, c'est-à-dire à cause de la prédominance de certains groupes musculaires des bras, des avant-bras et des mains chez les mâles, et d'autres groupes chez les femelles.

S'il n'existe pas de centres spéciaux pour la flexion et d'autres pour l'extension des membres postérieurs, chez les vertébrés, chez la grenouille par exemple, on est conduit à rejeter la théorie qne je mentionnais tout à l'heure et qui a été soutenue par M. Cayrade, théorie d'après laquelle la strychnine agirait d'une façon élective et exclusive sur les centres médullaires des mouvements d'extension de ces membres. Mais, en réalité,

l'interprétation que je viens de donner montre seulement que les faits allégués ne suffisent pas à prouver l'existence, dans la moelle épinière, de centres distincts pour l'extension, pour la flexion, pour l'abduction ou l'adduction des membres : elle ne nous autorise pas toutefois à nier l'existence de ces centres, et elle ne nous dispense pas, par conséquent, d'examiner, à l'aide de l'expérimentation, quelle est la valeur de cette théorie. Or il est facile de réfuter cette théorie par des expériences décisives. On a préparé d'une façon spéciale les grenouilles que je vous montre. On a coupé sur elles, du côté droit, les muscles extenseurs de la cuisse sur le bassin, ceux de la jambe sur la cuisse et ceux du pied sur la jambe, en laissant intacts les muscles fléchisseurs ; puis on a empoisonné ces grenouilles avec une très faible quantité de chlorhydrate de strychnine. Je suspends à l'aide d'un fil l'une de ces grenouilles par la mâchoire inférieure, puis je touche la région dorsale avec le bout d'une pince ; vous pouvez voir que le membre postérieur gauche s'étend convulsivement, tandis que c'est une flexion spasmodique des divers segments du membre postérieur droit qui se produit au même moment. Je recommence l'expérience ; même résultat, et il en est de même sur les autres grenouilles préparées de la même façon. Si vous voulez répéter cette expérience et vous placer dans les meilleures conditions de réussite, je vous conseille d'administrer à la grenouille préparée comme il vient d'être dit une quantité de poison suffisante pour déterminer assez rapidement une résolution générale, et de laisser ensuite l'animal dans un lieu frais et humide jusqu'au

lendemain. La grenouille sera alors sortie de la résolution musculaire, et elle offrira de nouveau des convulsions tétaniques, aussi intenses au moins qu'au début de l'intoxication et que l'on pourra provoquer pendant plusieurs jours. Mais, quelles que soient les conditions dans lesquelles on observe ce résultat expérimental, il n'en est pas moins tout à fait décisif, comme je viens de vous le dire; et il montre, d'une façon absolument péremptoire, que la strychnine agit sur l'ensemble des appareils de provocation excito-motrice situés dans la moelle épinière, et non sur tel ou tel de ces appareils, à l'exclusion des autres. L'excitation motrice qui produit les contractions convulsives des muscles, chez l'animal strychnisé, agit à la fois sur les muscles extenseurs et sur les muscles fléchisseurs des membres postérieurs; mais les muscles extenseurs l'emportant en volume et en puissance sur les muscles fléchisseurs, c'est une extension qui se produit. On peut expliquer de la même façon l'attitude que prennent les différentes autres parties du corps dans les convulsions du strychnisme.

Ce résultat expérimental enlève aussi toute valeur, ce me semble, à l'hypothèse émise plus récemment par M. Rollett, hypothèse d'après laquelle la forme des convulsions du strychnisme tiendrait à une différence d'excitabilité soit des diverses fibres motrices qui entrent dans la constitution des nerfs mixtes, soit des faisceaux primitifs qui forment les différents muscles. M. Rollett a vu que, en faisant varier le degré d'excitation électrique appliquée à un nerf, on peut obtenir des effets différents. Sous l'influence d'excitations fortes, ce seraient surtout les muscles extenseurs qui entreraient en con-

traction. Les expériences de M. Rollett offrent évidemment un certain intérêt : mais, pour qu'on puisse admettre la conclusion que ce physiologiste en a tirée, par rapport à l'excitabilité différente des diverses fibres motrices d'un nerf mixte, ou des faisceaux musculaires appartenant à tel ou tel muscle, il faudrait qu'il fût bien établi que toutes les particularités de chaque essai expérimental sont restées absolument les mêmes, sauf l'intensité de l'excitation. Car il suffit, comme je m'en suis assuré maintes fois, de faire varier le point d'application des électrodes sur un nerf mixte, tel que le nerf sciatique, par exemple, pour provoquer avec le même courant induit des mouvements différents des orteils : suivant que les électrodes sont appliquées sur la partie antérieure, sur la partie postérieure, sur l'un ou l'autre des bords du bout inférieur du tronc du sciatique, au milieu de la cuisse, après section transversale de ce nerf, il se produira soit un mouvement de flexion, soit un mouvement d'extension, soit un mouvement d'écartement des orteils.

En tout cas, les expériences que je viens de vous montrer sont tout aussi probantes contre l'hypothèse de M. Rollett que contre celle de M. Cayrade.

Est-ce sur la substance grise ou sur la substance blanche des parties excitables de l'axe cérébro-spinal que porte l'influence de la strychnine? Les développements dans lesquels nous allons entrer à propos du mécanisme de cette influence nous conduiront à admettre, avec presque tous les physiologistes, que c'est surtout sur la substance grise du bulbe rachidien et de la moelle épinière.

Nous avons déjà indiqué l'opinion de Magendie. Nous savons que, pour ce physiologiste, ce serait en irritant la moelle épinière, comme le ferait un excitant mécanique ou le fluide galvanique, que la strychnine provoquerait dans tous les muscles des contractions prolongées : d'où tétanos strychnique et asphyxie mortelle, par spasmes des muscles de l'appareil respiratoire.

Une autre théorie, formulée par Van Deen, Meyer, Marshall-Hall, par M. Brown-Séquard, est celle qui a réuni l'assentiment de la plupart des physiologistes. D'après la manière de voir de ces auteurs, ce ne serait pas en déterminant une irritation de la moelle que la strychnine agirait : ce poison produirait une exaltation de l'excitabilité des centres bulbo-médullaires, de telle sorte que les moindres excitations transmises à ces centres provoqueraient des réactions motrices violentes et généralisées.

Ce serait, dans cette théorie, la substance grise des parties excitables des centres nerveux qui serait affectée par la strychnine, et les convulsions tétaniques du strychnisme seraient exclusivement des phénomènes réflexes.

L'étude du strychnisme conduit à admettre, en effet, que les convulsions du strychnisme ont lieu par mécanisme réflexe. Si la substance grise de la moelle épinière, chez un animal strychnisé, était soumise à une irritation continue, comme le voudrait la théorie de Magendie, il semble que les convulsions devraient durer d'une façon ininterrompue jusqu'à l'épuisement presque complet de l'excitabilité médullaire ; ou, du moins, si l'on conçoit qu'elles doivent cesser au moment où l'énergie

fonctionnelle de la moelle est notablement affaiblie par suite de son action exagérée et prolongée, il faudrait qu'elles reparussent spontanément, dès que cette énergie est suffisamment restaurée par le repos. Dans la théorie de Magendie, l'irritation de la substance grise doit être, en effet, incessante : dès que la moelle fatiguée et incapable, par cela même, de mettre en jeu les nerfs moteurs et les muscles, a récupéré le moindre degré d'excito-motricité, on devrait observer des secousses tétaniques jusqu'à nouvel épuisement des aptitudes fonctionnelles de ce centre. On pourrait même aller plus loin et dire que, si la théorie en question était exacte, les convulsions du strychnisme devraient avoir une autre forme ; il semble que ces convulsions devraient être analogues à des accès de contracture persistante, au lieu de se présenter sous forme de spasmes toniques à secousses successives, subintrantes.

On conçoit bien, au contraire, cette dernière forme de convulsions, lorsqu'on admet la théorie qui considère ces convulsions comme résultant d'incitations motrices provoquées par mécanisme réflexe. Au moment où cesse la première convulsion produite par la strychnine, le retour assez brusque du corps à l'état de repos détermine une nouvelle excitation, par le choc des diverses parties contre le sol, ou la table d'expérience. Cette excitation engendre une nouvelle convulsion réflexe qui elle-même, à son tour, en provoque une troisième, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'une sorte d'accoutumance à ce genre d'excitation s'établisse, ce qui, joint à un certain degré d'affaiblissement de l'excitabilité médullaire, amène la cessation de l'attaque convulsive. Mais, même à ce mo-

ment, si l'on excite un peu fortement l'animal, on détermine aussitôt l'explosion d'une nouvelle crise, plus ou moins forte et prolongée. La moelle épinière est donc encore en état de produire d'assez violentes contractions réflexes des muscles, et, par conséquent, puisqu'elle était entrée en repos malgré cela, il est hors de doute que la strychnine n'y engendre pas une irritation continue.

Au premier abord, les convulsions initiales du strychnisme semblent être spontanées. En effet, quand on laisse les animaux dans le repos le plus complet possible, on voit éclater le premier accès de convulsions, sans provocation extérieure reconnaissable. Mais il est clair que, même dans ce cas, les causes excitatrices ne font pas défaut. Le contact des membres et du corps avec le sol, les mouvements respiratoires, ceux des yeux, de la langue, du pharynx, les impressions auditives, visuelles et autres, même les impressions viscérales, sont tout autant de causes excitatrices ; il en peut être même ainsi des impressions, non perçues, qui émanent, dans l'état normal, de tous les points de la surface tégumentaire et qui les mettent en communication physiologique avec les centres nerveux pour former les éléments des notions de position des différentes régions du corps. Lorsque l'excitabilité de la substance grise de la moelle a subi, par suite des progrès de l'intoxication strychnique, un haut degré d'exaltation, l'une quelconque de ces causes excitatrices suffit à faire éclater la première crise spasmodique.

Après un repos plus ou moins prolongé, les mêmes causes excitatrices amènent le même effet, c'est-à-dire

l'explosion d'une nouvelle crise spasmodique, semblable, comme forme, à la première, et souvent plus intense qu'elle ; et toutes les crises successives, jusqu'à la terminaison soit par la mort, soit par la guérison, soit par la production d'un état de résolution générale et plus ou moins persistante, comme cela a lieu chez les grenouilles lorsque la dose est un peu forte, surviennent par le même mécanisme.

Certaines des causes excitatrices que nous avons énumérées peuvent agir non seulement sur l'isthme de l'encéphale et le bulbe, mais encore sur les diverses régions de la moelle épinière. Aussi peut-on observer des crises spasmodiques, spontanées en apparence, dans le train postérieur de grenouilles sur lesquelles on a enlevé l'encéphale et la partie antérieure de la moelle épinière. J'ai souvent fait l'expérience dont il s'agit. On met à découvert, sur une grenouille vigoureuse, la région de la moelle épinière qui correspond aux racines des nerfs des membres antérieurs ; puis à l'aide d'un instrument quelconque, de la tête d'une épingle par exemple, on détruit par broiement tout l'encéphale et la région antérieure de la moelle jusqu'en arrière des origines des nerfs des membres antérieurs. Ces opérations préalables étant pratiquées, on introduit une petite quantité de chlorhydrate de strychnine, dissous ou non dissous, sous la peau d'une des régions latérales et supérieures de l'abdomen. Au bout de quelques minutes, sept à huit, on voit se produire, sans la moindre provocation extérieure reconnaissable, une violente attaque de strychnisme convulsif, limitée aux membres postérieurs et aux muscles de l'abdomen, et offrant, dans ces parties,

les mêmes caractères que si l'animal était intact. Cette première attaque est ordinairement suivie d'une seconde crise, mais après un intervalle de temps plus long que dans les conditions d'intégrité de la grenouille; puis le corps de l'animal reste immobile pendant une demi-heure, ou même davantage. Si l'on continue à observer la grenouille, on voit se produire, de temps à autre, une nouvelle crise spasmodique, et il en est ainsi jusqu'à la mort de l'animal, qui a lieu au bout de 36 ou 48 heures environ. Ces attaques convulsives, spontanées en apparence, sont suscitées bien certainement par des impressions provenant, soit de la plaie de la moelle épinière, soit d'un point quelconque des téguments du train postérieur, soit des viscères abdominaux.

On peut encore alléguer contre la théorie de Magendie les résultats des intoxications strychniques faites sur des animaux préalablement soumis à l'action des inhalations d'éther ou de chloroforme, ou des injections hypodermiques ou intra-veineuses de chloral hydraté. Ce sont là des expériences dont j'aurai à vous parler plus tard; mais je ne puis me dispenser de vous en dire quelques mots dès à présent.

Lorsqu'on fait absorber une quantité, même considérable, d'un sel de strychnine à un mammifère éthérisé, chloroformé, ou chloralisé, il ne se produit pas la moindre contraction spasmodique des muscles à faisceaux primitifs striés; aussi l'animal reste-t-il absolument immobile, inerte, et même les excitations expérimentales ne donnent lieu à aucune attaque convulsive, directement reconnaissable. Or l'anesthésie déterminée par l'éther, le chloroforme ou l'hydrate de chloral, n'abolit

pas l'excitabilité motrice de la moelle épinière : les excitants expérimentaux, appliqués immédiatement sur la moelle d'un animal ainsi anesthésié, provoquent de violents mouvements dans les parties en relation par leurs nerfs avec la région de la moelle excitée. Si donc la strychnine agissait sur la moelle épinière comme un excitant direct, ainsi que le pensait Magendie, elle devrait susciter, chez un animal éthérisé, chloroformé ou chloralisé, les mêmes attaques convulsives que chez un animal non anesthésié préalablement. Cette absence d'action convulsivante, que vous pouvez constater sur ces grenouilles éthérisées, puis strychnisées, en attendant que je vous montre le même fait sur des mammifères, s'explique facilement dès qu'on admet que les convulsions du strychnisme ne peuvent se produire que par un mécanisme réflexe. La chloralisation, la chloroformisation, l'éthérisation et les autres moyens analogues abolissent, en effet, la sensibilité et même l'impressionnabilité excito-motrice de la moelle et du bulbe rachidien, et l'on conçoit, par suite, que les accès convulsifs du strychnisme, s'ils sont de nature réflexe, soient rendus impossibles par ces intoxications préalables.

Je viens de vous indiquer l'opinion généralement adoptée, par rapport au mécanisme de la production des effets convulsifs de l'empoisonnement par la strychnine. Je crois devoir ajouter qu'il ne suffit pas, pour formuler une théorie entièrement satisfaisante, d'admettre que l'excitabilité réflexe de la substance grise de la moelle épinière est exaltée par la strychnine. Cette exaltation, suivant toute vraisemblance, est incomparablement plus considérable que celle à laquelle donne lieu la section

de la moelle épinière, ou la destruction de l'encéphale. Aussi les effets sont-ils bien différents. Lorsque sur un animal décapité, sur une grenouille par exemple, on irrite légèrement un des orteils d'un membre postérieur, on provoque un mouvement réflexe borné à ce membre ; si on l'irrite avec plus de force, on voit se produire un mouvement réflexe des deux membres postérieurs ; si enfin l'irritation est plus violente encore, les quatre membres entrent en mouvement. Mais ces réactions réflexes ont une forme plus ou moins constante : elles ont un caractère plus ou moins manifeste soit de défense, soit de fuite; ce sont certains groupes musculaires qui sont mis en action efficiente, tandis que les autres restent en repos ou n'agissent que pour soutenir le mouvement à titre d'antagonistes. Ce sont là les vrais effets de l'exaltation que déterminent dans les propriétés physiologiques de la substance grise de la moelle épinière les sections qui séparent de l'encéphale ce centre nerveux. Il n'y a rien qui ressemble à cela dans les accès convulsifs du strychnisme; et, en particulier, chez un animal strychnisé, on ne voit jamais rien qui rappelle les phénomènes d'adaptation des mouvements réactionnels, que l'on observe chez les animaux décapités. Cela tient sans doute à l'excessive exaltation de l'excitabilité de la substance grise de la moelle chez les vertébrés strychnisés. Il n'est plus possible qu'il se produise des réactions motrices adaptées dans un tel état d'éréthisme médullaire.

Les excitations provenant de tel ou tel point du corps, au lieu de se propager en suivant une certaine direction dans la moelle épinière et d'y mettre en action, d'une façon plus ou moins élective, tels ou tels foyers d'incita-

tion motrice, se dispersent immédiatement dans toute l'étendue de la substance grise bulbo-médullaire et donnent lieu à des réactions d'ensemble toujours les mêmes, et dont la forme et la direction ne sont régies, dans les diverses régions du corps, que par la puissance prédominante de tels ou tels groupes musculaires.

Ce que je dis des convulsions de l'intoxication strychnique s'applique aux différentes affections convulsives de l'homme et, en particulier, au tétanos qui, dans son plein développement, ressemble, sous le rapport de la physionomie symptomatique, au strychnisme. Il y a évidemment aussi, chez le tétanique, une exaltation excessive de l'excitabilité de la moelle épinière. Je vous ferai d'ailleurs remarquer, en passant, que la ressemblance symptomatique entre le tétanos traumatique ou spontané, même lorsqu'il est généralisé, et le strychnisme, est atténuée par quelques traits distinctifs, entre autres par les phénomènes de contracture permanente qui se montrent toujours dans le tétanos et qu'on n'observe pas dans l'intoxication par la strychnine.

Il est encore une question qui pourrait être soulevée à propos du mécanisme de l'action de la strychnine sur la moelle épinière. Tous les éléments anatomiques propres de la substance grise de la moelle sont-ils mis en état de surexcitabilité? La strychnine agit-elle exclusivement, au contraire, sur ceux de ces éléments qui jouent un rôle dans le fonctionnement sensitif, en laissant intactes, ou à peu près, les propriétés physiologiques de ceux qui fonctionnent comme éléments moteurs? C'est dans ce dernier sens qu'on serait entraîné à conclure, si l'on tenait compte uniquement des faits qui démon-

trent que, chez les animaux engourdis par les anesthésiques (éther sulfurique, chloroforme, chloral, etc.), la strychnine est impuissante à déterminer des convulsions. En effet, comme chez ces animaux les excitations expérimentales, portant directement sur la moelle épinière, provoquent encore de fortes contractions musculaires, il est clair que ce centre nerveux a conservé, malgré l'anesthésie, son pouvoir moteur. Si la strychnine agissait sur les éléments moteurs de la moelle comme sur ses éléments sensitifs, l'éthérisation, la chloralisation, etc., ne devrait pas empêcher le tétanos strychnique de se produire. A ce raisonnement, qui conduirait, on le voit, à admettre une action élective de la strychnine sur les éléments sensitifs de la moelle, on peut objecter, en principe, qu'il ne paraît guère possible de supposer entre les éléments moteurs et les éléments sensitifs de la moelle épinière une différence d'état moléculaire ou d'état chimique telle que la strychnine puisse agir sur les uns à l'exclusion des autres; on doit objecter encore que l'expérience qui sert de base au raisonnement dont il s'agit n'a pas la valeur qu'on voudrait lui attribuer. Si la strychnine ne détermine pas de convulsions chez un animal éthérisé, chloroformé, etc., cela ne tient pas à ce que les éléments moteurs médullaires ne sont pas impressionnés par la strychnine; mais cela est dû à ce que ces éléments ne peuvent plus être mis en jeu par le mécanisme qui les fait passer à l'état d'activité, c'est-à-dire par le mécanisme des phénomènes réflexes.

Ces développements nous ramènent à l'étude du mécanisme des convulsions de la strychnine. Nous avons déjà dit que les convulsions du strychnisme sont d'ordre ré-

flexe : en d'autres termes, ces phénomènes ne se manifestent qu'à la condition d'être provoqués par une excitation centripète, pouvant avoir d'ailleurs son point de départ dans les régions les plus diverses du corps, voire même dans les centres nerveux.

Cette proposition est-elle exacte dans sa teneur absolue? La strychnine n'exerce-t-elle, en réalité, sur la substance grise de la moelle, aucune action directement excitante pouvant donner lieu à des phénomènes spasmodiques? Je suis amené à examiner la question, posée dans ces termes, par les expériences de Richter et de M. Sigmund Mayer, expériences intéressantes, dont je dois vous donner connaissance.

Ces physiologistes ont constaté que la pression générale du sang dans les artères s'élève d'une façon notable sous l'influence de la strychnisation. Pour obtenir des résultats bien nets, M. Sigmund Mayer a fait ses expériences sur des animaux préalablement curarisés, afin d'éviter les effets que les convulsions du strychnisme pourraient produire, par elles-mêmes, sur la pression du sang. C'est donc sur des animaux curarisés et immobiles, par conséquent, qu'il a vu la pression intra-artérielle s'élever au moment où se produisait l'action de la strychnine. Cette élévation de la pression ne tenait pas à une influence exercée par la strychnine sur le cœur, soit directement, soit par l'intermédiaire du système nerveux; car, d'une part, le résultat avait lieu, même après la section des deux nerfs pneumogastriques, et, d'autre part, il faisait défaut, lorsqu'on avait pratiqué une section transversale complète de la moelle épinière, à la partie supérieure de la région cervicale. Cette dernière expé-

rience montrait bien que l'élévation de la pression intra-artérielle générale était due à une influence de la strychnine sur l'ensemble des vaisseaux munis d'une tunique artérielle, c'est-à-dire à une constriction de la plupart de ces vaisseaux, déterminée par l'action du poison sur les centres vaso-moteurs et plus particulièrement sur le centre des actions vaso-motrices généralisées, en un mot sur le bulbe rachidien.

Je dois dire que j'ai répété les expériences de M. Sigmund Mayer, en me plaçant dans les mêmes conditions que lui, c'est-à-dire en opérant sur des chiens préalablement curarisés, et que j'ai obtenu les mêmes résultats. J'ai déjà eu occasion de parler de ces expériences dans mon cours de l'année 1873 (*Leçons sur la physiologie et la pathologie de l'appareil vaso-moteur*, p. 679 et suiv.). L'élévation de pression que l'on obtient, dans ces conditions, sous l'influence de la strychnisation, est considérable. La pression peut, comme le dit Richter, monter jusqu'au double du degré normal.

Ces expériences sembleraient, de prime abord, pouvoir être invoquées en faveur de l'opinion de Magendie. On pourrait, en effet, les considérer comme prouvant que la strychnine détermine un état d'irritation des centres nerveux. Cet état d'irritation, lorsque l'appareil nervo-musculaire de la vie animale est mis dans l'impossibilité d'agir par la curarisation préalable, se traduirait par une excitation vaso-constrictive généralisée.

La constriction des vaisseaux à tunique musculaire et l'élévation de pression qui en est la conséquence ne seraient même pas les seules manifestations qu'on pourrait attribuer à cette irritation des centres nerveux chez les

animaux curarisés; car, lorsque la moelle n'est pas coupée dans la région cervicale, on voit aussi dans ces conditions, au moment où l'intoxication strychnique s'effectue, les globes oculaires faire saillie, les paupières s'écarter et les pupilles se dilater. En outre, la rate se resserre fortement, et les mouvements du cœur se modifient plus ou moins. Parfois même, mais rarement, il y a une miction plus ou moins abondante. Tous ces phénomènes se produisent aussi sans provocation extérieure, du moins sans cause excitatrice immédiatement reconnaissable.

Eh bien, je crois encore aujourd'hui, comme je le disais en 1873, que ces différents phénomènes, malgré les apparences, sont de nature réflexe. Chez les animaux curarisés et soumis à la respiration artificielle, l'impressionnabilité de la moelle épinière subit la même exaltation, sous l'influence de l'intoxication strychnique, que chez les animaux qui n'ont pas subi la curarisation préalable. Or, au moment où cette exaltation atteint son acmé, comme la sensibilité des diverses parties n'a pas été modifiée par le curare, les diverses causes qui déterminent, chez un animal non curarisé, l'explosion des accès convulsifs du strychnisme, agissent tout aussi puissamment chez celui qui a été soumis à la curarisation préalable. Parmi ces causes provocatrices, il en est une qui fait évidemment défaut, c'est le mouvement de la respiration spontanée; mais cette cause est remplacée par les excitations que crée la respiration artificielle. L'élévation de la pression sanguine intra-artérielle est continue, il est vrai, tandis que les convulsions qui se produisent dans le domaine de la vie animale sont passagères, récidivantes; mais les éléments musculaires des parois vasculaires sont

innervés par le grand sympathique, et il n'y a rien de contradictoire à admettre que, dans l'état d'éréthisme où se trouve l'impressionnabilité des centres nerveux, ces éléments puissent offrir des spasmes toniques réflexes plus ou moins continus [1].

D'ailleurs, pour prouver que l'élévation de la pression sanguine intra-artérielle, chez un animal strychnisé, est bien due à une action vaso-constrictive réflexe et non à une irritation directe des centres vaso-moteurs par la strychnine, il suffit de constater que cette élévation n'a plus lieu lorsque la réflectivité ou, si l'on veut, l'impressionnabilité excito-motrice des centres nerveux est abolie chez l'animal soumis à l'intoxication strychnique. Cette abolition est facile à déterminer. On y réussit, à coup sûr, en chloralisant les animaux avant de les empoisonner par la strychnine. Dans ces conditions spéciales, on n'observe plus la moindre augmentation de la pression sanguine intra-artérielle, pendant tout le temps que dure, à un degré suffisant, l'action du chloral hydraté. Or je répéterai ici ce que je vous ai déjà dit, à savoir que l'hydrate de chloral aux doses où on l'emploie dans ces expériences, tout en abolissant les réactions réflexes qui ont l'axe cérébro-spinal pour point de départ, laisse subsis-

1. L'augmentation de pression intra-artérielle qui se produit au moment où les modifications de la substance grise médullaire par la strychnine ont atteint un haut degré, ne se maintient pas longtemps au même niveau. Au bout d'un nombre variable de minutes, la pression s'abaisse un peu. Si l'on frappe alors un coup brusque sur la table d'expériences, on détermine un ébranlement de l'animal, ébranlement qui se traduit, après quelques instants, par une montée considérable et passagère de la pression. En même temps les globes oculaires sont propulsés, les paupières s'écartent, les pupilles se dilatent et ces effets ne durent comme le précédent que peu de temps; comme lui, ils ne se manifestent aussi que quelques instants après le choc : ce dernier caractère tient à ce qu'il s'agit d'actions s'effectuant dans le domaine du grand sympathique.

ter les effets des excitations directes du bulbe rachidien et de la moelle épinière. Si donc l'élévation de la pression sanguine intra-artérielle était due à une irritation directe des éléments de ces centres nerveux par la strychnine, ce phénomène se manifesterait sous l'influence de ce poison chez un animal préalablement chloralisé, comme dans le cas où la strychnine est seule administrée.

Si les arguments que je viens de présenter ont bien la valeur que je leur attribue, je suis autorisé, ce me semble, à tenir pour rigoureusement exacte la conclusion suivante, que nous avons déjà formulée : les phénomènes spasmodiques du strychnisme sont tous de nature réflexe.

DIXIÈME LEÇON

STRYCHNINE (*Suite*).

Réfutation de l'hypothèse de Stannius sur le mécanisme de la production des accès de strychnisme. — Examen des opinions de Cl. Bernard touchant l'action primitive de la strychnine sur les fibres nerveuses sensitives et son action secondaire, médiate, sur les fibres motrices. — L'action des fibres nerveuses motrices sur les muscles peut être paralysée chez la grenouille par des doses relativement fortes de strychnine. — Il en est de même chez les mammifères eux-mêmes, lorsqu'on fait usage de très hautes doses de ce poison. — La strychnine, à fortes doses, agit, comme le curare, sur les extrémités périphériques des fibres nerveuses motrices, entre ces extrémités et la substance contractile des faisceaux musculaires primitifs. — Le segment périphérique d'un nerf mixte coupé perd plus vite sa motricité que le nerf homologue de l'autre côté, chez une grenouille curarisée, moins vite chez une grenouille strychnisée (Cl. Bernard) : raisons physiologiques de cette différence. — Action de la strychnine sur les muscles. — Action sur le système nerveux grand sympathique : phénomènes oculo-pupillaires ; phénomènes vaso-moteurs. — Action sur le cœur, sur l'intestin, la vessie, la rate. — Action sur les poissons électriques. — Influence de la respiration artificielle sur les convulsions du strychnisme. — Action de la strychnine sur le foie.

Les deux théories que nous venons d'examiner, celle de Magendie et celle de Marshall-Hall et de M. Brown-Séquard, ne sont pas les seules qui aient été émises pour expliquer le mécanisme de l'action convulsivante de la strychnine. Bien que nous ayons pris nettement parti pour la seconde, nous devons examiner une autre théorie, imaginée par Stannius (*Müllers Archiv*, 1837, p. 223). D'après ce physiologiste, la strychnine agirait primitive-

ment sur les fibres sensitives et, plus particulièrement, sur les racines des nerfs sensitifs et les racines postérieures des nerfs mixtes. Stannius prétendait qu'après la section de toutes les racines postérieures, faite sur une grenouille, si l'on empoisonne l'animal avec de la strychnine, il ne se produit pas de convulsions. C'est là, il faut bien le dire, le seul argument d'apparence solide qui ait été allégué par les partisans de la théorie en question. Or cet argument est, en réalité, sans grande consistance. La théorie qui admet que les spasmes du strychnisme sont de nature réflexe explique très facilement comment, dans de telles conditions, les convulsions peuvent ne plus se manifester. La section de toutes les racines postérieures coupe, en effet, la route suivie par la plupart des excitations centripètes qui pourraient provoquer ces convulsions. En outre, cette opération a pour résultat constant un affaiblissement considérable des aptitudes fonctionnelles de la moelle épinière; de telle sorte que les excitations qui arrivent encore à ce centre nerveux, celles qui, par exemple, viennent se rendre au bulbe rachidien et à l'isthme de l'encéphale, peuvent ne pas faire entrer en jeu l'activité motrice médullaire, dans l'état de dépression où l'a réduite la section de toutes les racines postérieures. Du reste, et cette réfutation est péremptoire, on peut encore parfois, même dans ces conditions si défavorables, susciter des convulsions, ainsi que l'a démontré Van Deen (1841). C'est ce qu'on observe lorsqu'on jette à terre un peu violemment une grenouille ainsi opérée; seulement on ne provoque ainsi qu'un spasme instantané, sans reprises, parce que la secousse ainsi produite ne peut plus, à cause de la

presque impossibilité des excitations réflexes et de l'affaiblissement des aptitudes fonctionnelles de la moelle, provoquer des secousses convulsives secondaires.

La théorie de Stannius doit donc être entièrement rejetée.

Cl. Bernard a émis une hypothèse qui n'est, en somme, qu'une modification de celle de Stannius, mais qui mérite toutefois un examen particulier.

Cl. Bernard admet que la strychnine agit sur les nerfs sensitifs d'une façon élective. De même que le curare est, pour lui, le poison des nerfs moteurs, la strychnine serait le poison des nerfs sensitifs. La strychnine tuerait la fibre nerveuse sensitive, comme le curare tue la fibre nerveuse motrice.

Nous avons vu, en étudiant le curare, que ce poison ne tue pas directement la fibre nerveuse motrice : en me fondant sur l'expérimentation, j'ai même été amené à vous dire que, suivant toute vraisemblance, le curare n'agit point, en réalité, sur cette fibre. Le curare ne saurait donc pas, si je suis dans le vrai, être considéré comme le poison de la fibre nerveuse motrice. Est-on mieux en droit de regarder la strychnine comme le poison de la fibre sensitive? C'est ce qu'il s'agit maintenant d'examiner.

Voici de quelle façon Cl. Bernard expose sa manière de voir dans son *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France* (1867) : « La strychnine empoisonne d'une façon inverse du curare. Le curare tue le nerf moteur en engourdissant et en déprimant ses propriétés. La strychnine, au contraire, empoisonne le nerf sensitif en excitant ses propriétés et en

les exagérant, de sorte qu'elle amène la mort de l'élément sensitif par l'épuisement qui résulte de son excès d'activité. Or comme, par la relation naturelle des éléments, l'élément nerveux sensitif réagit sur le nerf moteur et celui-ci sur le muscle, il s'ensuit que l'irritation du nerf sensitif excite le nerf moteur, qui agit à son tour sur le muscle. C'est pourquoi la strychnine finit par épuiser à des degrés divers, suivant la dose du poison, les trois éléments, mais en détruisant d'abord les propriétés de l'élément sensitif, puis celles de l'élément nerveux moteur, et enfin celles du muscle (p. 163). »

L'action de la strychnine, d'après Cl. Bernard, porterait non pas sur toute la longueur de la fibre sensitive, ni sur son extrémité périphérique, mais sur son extrémité centrale, « peut-être sur sa cellule terminale dans la moelle, qui serait sous ce rapport, et jusqu'à un certain point, l'analogue de la plaque nerveuse du nerf moteur. » C'est en déterminant une violente excitation de cette extrémité centrale, ou de cette cellule centrale, que la strychnine mettrait en jeu, avec une intensité exagérée, toute la fibre sensitive correspondante, et déterminerait, par excès d'activité, l'abolition de la propriété physiologique de cette fibre.

Les convulsions, chez les animaux strychnisés, ne seraient donc pas dues, d'après Cl. Bernard, à une exagération de l'excitabilité des fibres sensitives, exagération produite par une action directe de la strychnine sur ces fibres, dans leur trajet du centre à la périphérie ; elles n'auraient pas non plus pour cause une modification directe de l'impressionnabilité de leurs extrémités périphériques. L'expérience de Van Deen, que je viens de

citer pour réfuter l'opinion de Stannius, ne saurait laisser de doutes à cet égard. D'autres expériences pourraient être mentionnées aussi comme parlant dans le même sens. C'est ainsi qu'on voit des convulsions éclater encore dans les membres postérieurs d'une grenouille à laquelle on fait absorber de la strychnine, après avoir lié l'aorte, un peu avant sa bifurcation terminale. Il ressort clairement de cette expérience que les effets convulsivants de la strychnine ne sont pas dus à une action directe de cette substance sur les nerfs sensitifs ou sur leurs extrémités terminales périphériques (Brown-Séquard, *Comptes rendus de la Société de biologie*. 1849, p. 119). La même conclusion découle naturellement d'une autre expérience de M. Brown-Séquard : sur une grenouille il coupe préalablement en travers la moelle épinière au niveau de l'origine des nerfs des bras, et il sectionne avec soin toutes les artères allant de l'aorte à la colonne vertébrale, puis il fait absorber de la strychnine par l'animal ainsi opéré. Dans cette expérience, la circulation n'est pas interrompue dans les membres postérieurs ; elle est, au contraire, interceptée dans la moelle épinière. Or, dans de telles conditions, bien que la moelle épinière conserve encore sa réflectivité pendant plus d'une demi-heure, la strychnine ne produit pas le moindre spasme tétanique dans le train postérieur (Brown-Séquard, *loc. cit.*).

Ces diverses expériences, d'ailleurs, ne prouvent rien contre l'hypothèse de M. Cl. Bernard, et il est même difficile de contrôler, au moyen de l'expérimentation, sa manière de voir relative au point sur lequel agirait primitivement la strychnine. Il faut bien le dire : du

moment que Cl. Bernard admet que ce point peut être la cellule centrale dans laquelle se termine la fibre sensitive, sa théorie, sous ce rapport, tend à se confondre avec celle qui admet l'action primitive de la strychnine sur la substance grise médullaire. La discussion ne peut donc porter que sur le mode suivant lequel la strychnine agirait sur cette cellule centrale, ou, d'une façon plus générale, sur les parties de la substance grise qui sont douées d'impressionnabilité excito-réflexe. Ces parties sont-elles excitées directement par la strychnine de façon à déterminer, par cela même, le tétanos strychnique? Ou bien leur impressionnabilité est-elle simplement exaltée, et les convulsions du strychnisme sont-elles réflexes? Nous sommes ainsi ramenés à des questions déjà débattues dans la dernière leçon et sur lesquelles je me suis déjà prononcé : vous devez vous rappeler que nous avons été conduits à adopter la théorie de Marshall-Hall, Meyer, M. Brown-Séquard. De même que ces physiologistes, nous admettons que l'effet produit par la strychnine sur la moelle est une exaltation de l'excitabilité médullaire et nous considérons les convulsions du strychnisme comme des phénomènes morbides réflexes.

Mais il est, dans la théorie de Cl. Bernard, d'autres points que l'on peut soumettre à la critique expérimentale. On peut rechercher s'il est vrai : 1° que la strychnine abolisse la propriété physiologique des fibres nerveuses sensitives, par suite de l'excès d'excitation à laquelle elles sont soumises ; 2° que ce poison détruise aussi la propriété des fibres nerveuses motrices, par le même mécanisme.

Occupons-nous d'abord des fibres nerveuses sensi-

tives. Pour que la strychnine soit le poison de la fibre nerveuse sensitive, il faut que cette substance détruise, comme l'admet M. Cl. Bernard, la propriété physiologique de cette fibre ; qu'il tue cette fibre, comme il le dit (*Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, p. 312). Je ne reviendrai pas sur ce que j'ai dit, à propos du curare, sur le sens qu'il faut donner à l'expression *propriété physiologique* d'un élément anatomique. Si vous avez bien présent à l'esprit ce que je vous en ai dit, vous comprendrez facilement que l'on ne serait pas en droit de dire que la propriété des fibres nerveuses sensitives est abolie, tuée, chez un animal soumis à l'intoxication par la strychnine, même alors qu'on aurait constaté que l'excitation expérimentale de ces fibres ne détermine plus aucune douleur. Il est clair que l'on pourrait expliquer cette paralysie des fibres sensitives, en admettant que les régions de la substance grise médullaire, avec lesquelles les extrémités centrales de ces fibres entrent en relation anatomo-physiologique, ont été engourdies, paralysées elles-mêmes par le poison. S'il en était ainsi, les fibres nerveuses sensitives, bien qu'ayant conservé leurs propriétés, leur excitabilité, leur conductibilité, etc., leur névrilité, en un mot, ne pourraient plus, lorsqu'elles sont soumises à une excitation, même la plus violente, provoquer la moindre douleur ou la moindre réaction réflexe.

Mais nous pouvons attaquer de front la proposition en question. Pour cela, nous devons examiner si, véritablement, la strychnine abolit la sensibilité des diverses parties excitables du corps.

Les expériences à faire, pour nous éclairer sur ce point, sont les mêmes que celles qui ont été instituées lorsqu'on a voulu savoir si le curare agit sur le fonctionnement des nerfs sensitifs comme il agit sur celui des nerfs moteurs de la vie animale.

Voici deux grenouilles vertes. Sur l'une d'elles, on a étreint le tronc tout entier à sa partie postérieure, dans une ligature très serrée, à l'exception des nerfs destinés aux membres postérieurs. Les os du bassin et l'extrémité coccygienne de la colonne vertébrale ont été préalablement sectionnés, de façon à permettre à la ligature d'exercer une compression assez forte sur les parties molles pour que les artères iliaques soient entièrement fermées à la circulation. Sur l'autre grenouille, on a lié très fortement la cuisse droite, à l'exception du nerf sciatique, et l'on a ensuite sectionné complètement les muscles de la cuisse et le fémur, au-dessous de la ligature. Chez la première grenouille, les deux membres postérieurs ne sont plus en communication avec le reste du corps que par leurs nerfs : toute circulation artérielle y est interrompue ; chez la seconde, la jambe et le pied du côté droit ne communiquent plus avec la partie supérieure de la cuisse et le tronc que par le nerf sciatique ; la circulation est pareillement abolie d'une façon absolue dans ces segments du membre postérieur droit. On vient d'injecter chez chacune de ces grenouilles, sous la peau de l'avant-bras gauche, deux milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau distillée.

Les convulsions strychniques ont éclaté brusquement chez ces deux grenouilles, il y a quelques instants, et

voilà que déjà ces convulsions s'affaiblissent. Elles sont évidemment plus intenses maintenant dans les parties dont la circulation artérielle a été préalablement interceptée que dans les autres parties du corps. Encore quelques moments, et elles n'auront plus lieu que dans les parties anémiées. C'est là un fait d'observation constante et dont nous comprendrons bien la raison tout à l'heure.

Les deux grenouilles sont actuellement dans un état de résolution complète; de temps en temps, il se produit encore un léger mouvement spasmodique dans les parties qui ne reçoivent plus de sang artériel. C'est à présent qu'il est facile de constater que la sensibilité n'est pas éteinte dans le tronc, la tête et les membres antérieurs, bien que ces régions du corps soient dans une immobilité flaccide complète. En effet, lorsque je pince un des doigts d'une des mains, ou lorsque je gratte légèrement avec l'extrémité d'une pince anatomique la peau de la tête, les parties dans lesquelles la circulation artérielle est restée intacte demeurent inertes; au contraire, un mouvement brusque, spasmodique, se manifeste aussitôt dans les deux membres postérieurs de la première grenouille; dans la jambe et le pied du côté droit, chez la seconde grenouille. Et il en est de même quand on dépose une goutte d'acide acétique ou sulfurique dilué dans de l'eau sur la peau d'un des points quelconques du tronc, de la tête, ou des membres antérieurs, ou aussi, chez la seconde grenouille, sur la peau du membre postérieur gauche.

C'est là un fait que J. Müller avait déjà signalé. « J'ai fait, sur des grenouilles, dit-il, une expérience qui m'a

procuré les mêmes résultats et qui est fort instructive. Je coupai transversalement tous les vaisseaux et les muscles d'une des cuisses et les enlevai, en ayant soin de ménager les nerfs; j'empoisonnai alors l'animal avec de la noix vomique; l'irritabilité fut promptement éteinte dans la patte demeurée intacte, et bientôt on vit survenir les suites ordinaires de l'empoisonnement des grenouilles par les narcotiques, c'est-à-dire qu'il suffisait du moindre attouchement pour que l'animal fût pris tout entier de convulsions ; après la cessation de ces dernières dans le corps, les muscles du mollet de la patte préparée continuèrent encore d'en éprouver dès qu'on touchait un point quelconque du corps. Ainsi, la patte qui ne recevait plus de sang conservait son irritabilité pour les excitations partant de la moelle épinière, beaucoup plus longtemps que l'autre patte, dont les nerfs et les muscles étaient exposés à l'action du poison lui-même par le sang. On va donc trop loin quand on dit que les poisons agissent seulement sur les parties centrales; leur action porte aussi sur les nerfs eux-mêmes, par l'intermédiaire de la circulation. » (*Manuel de physiologie*, 4e éd., 1844, trad. par A.-J.-L. Jourdan, t. I, p. 549.)

J'ai tenu à vous lire ce passage, parce qu'il est très-explicite relativement au point en discussion. MM. Martin-Magron et Buisson ont aussi mis en évidence cette survie de la sensibilité chez les grenouilles dans les parties qui, sous l'influence d'une irrigation un peu prolongée par le sang chargé des principes toxiques de la strychnine, ont perdu toute motilité volontaire et réflexe. Vous avez vu des résultats expérimentaux, ob-

tenus sous vos yeux, qui vous ont convaincus bien mieux que l'autorité des physiologistes précités. Il n'y a aucun doute à conserver sur ce fait de la persistance de la sensibilité dans les régions dont le mouvement est paralysé par la strychnine, et, par suite, on est en droit de conclure que la strychnine ne tue pas les nerfs sensitifs, n'abolit pas leurs propriétés physiologiques, en un mot n'est pas le poison des fibres sensitives. Sous ce rapport, on peut, avec MM. Martin-Magron et Buisson, rapprocher la strychnine du curare.

Il est vrai que les mouvements provoqués dans le membre ou les membres préservés du conflit avec le sang chargé de strychnine sont faibles, si on les compare à ceux qu'on observe chez les grenouilles curarisées après la même vivisection préalable. Vous pouvez le remarquer sur ces grenouilles qui ont servi à notre démonstration. Quand on touche la peau de la partie supérieure de la tête ou celle des bras, les membres préservés exécutent aussitôt un mouvement très léger. Peut-on déduire de là, que les propriétés des fibres sensitives cntanées, dans les régions rendues inertes par la strychnine, ont été épuisées ou réduites au minimum par la stimulation violente du strychnisme? D'abord, si l'on interprétait ainsi cette faiblesse des mouvements réflexes que provoque, dans les membres préservés du contact du sang empoisonné, l'excitation de la peau des régions atteintes par la substance toxique, on conviendrait par cela même que la sensibilité de ces régions n'est pas abolie, et, par conséquent, on reconnaîtrait que la strychnine n'est pas le poison des fibres sensitives. Mais rien ne prouve que la sensibilité soit affaiblie, et il me

paraît tout à fait évident qu'elle reste intacte. En effet, ces faibles réactions des membres préservés se produisent sous l'influence des plus légères excitations des régions empoisonnées. Il suffit de toucher légèrement un des doigts d'une des mains chez les grenouilles sur lesquelles je viens d'appeler plusieurs fois votre attention, pour déterminer un mouvement des deux membres postérieurs chez l'une, ou de la jambe et du pied du côté droit chez l'autre. Ce qui est affaibli, ce n'est pas l'impressionnabilité des extrémités périphériques des nerfs sensitifs, ni même celle de l'axe cérébro-spinal; mais c'est l'énergie de la réflectivité bulbo-médullaire; et l'on conçoit bien qu'il en soit ainsi, alors que la moelle épinière et le bulbe rachidien ont été soumis à une surexcitation excessive, à une sorte de surmenage qui a dû nécessairement déterminer une fatigue extrême des éléments de ce centre nerveux.

Je conclus donc, relativement à l'action de la strychnine sur les fibres nerveuses sensitives et même sur leurs foyers d'origine bulbo-médullaires, comme l'avaient fait déjà MM. Martin-Magron et Buisson : *La strychnine ne détruit pas les propriétés physiologiques des fibres nerveuses sensitives et de leurs foyers d'origine; la sensibilité n'est pas abolie chez les animaux empoisonnés par la strychnine.*

Examinons maintenant l'action de la strychnine sur les fibres nerveuses motrices. Nous avons vu que, d'après Cl. Bernard, la strychnine épuiserait « à des degrés divers, suivant la dose du poison, les trois éléments (le nerf sensitif, le nerf moteur et le muscle), mais en détruisant d'abord les propriétés de l'élément sensitif,

puis celles de l'élément nerveux moteur et enfin celles du muscle. » L'abolition des propriétés du nerf moteur serait ainsi le résultat de l'excès d'excitation à laquelle il serait soumis, non pas directement, mais par suite de l'irritation produite par la strychnine dans les éléments nerveux sensitifs et des réactions motrices réflexes provoquées par cette irritation.

Il est nécessaire de dire tout d'abord que, chez un mammifère qui meurt empoisonné par la strychnine, les nerfs moteurs ont conservé toute leur motricité, même lorsque la mort a lieu après plusieurs accès violents de convulsions strychniques. On ne peut donc pas dire que, chez les mammifères, la propriété physiologique des fibres nerveuses motrices soit épuisée par les excitations auxquelles elles sont soumises sous l'influence de l'intoxication strychnique.

Il en est de même chez les batraciens. Ainsi que nous l'avons dit, lorsque la dose de strychnine introduite sous la peau d'une grenouille est un peu élevée, l'animal, après une série plus ou moins longue d'accès convulsifs d'abord très violents, puis de plus en plus faibles, tombe dans un état de résolution complète, avec flaccidité de tous les muscles. Les irritations diverses auxquelles on soumet les différents points de son corps ne provoquent plus la moindre réaction convulsive. L'animal est en état de mort apparente. Or, si l'on met alors l'un des nerfs sciatiques à nu, on constate que ce nerf a conservé, ou tout à fait, ou à peu près, sa motricité normale. Nous avons vu qu'à ce moment la sensibilité persiste encore intacte, ou à peu près. On peut donc poser en fait que, au moment où se produit l'état de

mort apparente chez une grenouille strychnisée, les fibres nerveuses motrices et les fibres nerveuses sensitives n'ont pas perdu leurs propriétés physiologiques.

Il y a là évidemment une différence frappante entre les effets du curare et ceux de la strychnine, observés chez la grenouille. Si la sensibilité persiste encore chez une grenouille curarisée, au moment où le poison a déterminé une paralysie du mouvement des diverses parties du corps, l'action des fibres motrices sur les muscles est abolie à ce même moment.

Mais si la motricité des fibres nerveuses motrices persiste en général, à son degré normal, ou à peu près, chez une grenouille strychnisée, à l'instant où commence la période de résolution musculaire, elle diminue d'ordinaire dans les moments qui suivent, et elle peut même disparaître complètement au bout d'un temps plus ou moins court.

Pour obtenir cette disparition de la motricité des nerfs moteurs, il faut introduire sous la peau d'une grenouille une assez forte dose d'un sel de strychnine. Nous faisons l'expérience devant vous. On a injecté, il y a quelques minutes, sous la peau de l'avant-bras gauche de cette grenouille verte, quatre ou cinq milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau. La grenouille a eu d'abord plusieurs accès de convulsions tétaniques, puis elle s'est affaiblie très rapidement et, tout à l'heure, en pinçant la peau du dos, on ne déterminait plus que de légères et courtes secousses. Vous voyez que, maintenant, il n'est plus possible de provoquer les plus faibles convulsions; l'animal est en état de mort apparente. Les

membres sont flasques; la respiration hyoïdienne est arrêtée (ce sont les mouvements de l'appareil hyoïdien qui ont disparu les derniers); mais le cœur continue à battre; la circulation persiste donc, et la respiration cutanée suffit à entretenir le degré d'hématose nécessaire à l'entretien de la vie propre des différents éléments anatomiques. On met le nerf sciatique droit à nu, et on le soulève sur une baguette de verre. On l'électrise avec une pince de Pulvermacher. Il y a encore quelques vestiges de motricité.

Faisons la même expérience sur une autre grenouille qui a été empoisonnée de la même façon un quart d'heure avant celle-ci, et qui est en complète résolution depuis plusieurs minutes. J'électrise le nerf sciatique droit, au milieu de la cuisse, avec la même pince de Pulvermacher. Je n'obtiens plus la moindre contraction des muscles du mollet et du pied. Si j'électrise les muscles du mollet au travers même de la peau, vous voyez le pied correspondant, sous l'influence de la contraction de ces muscles, exécuter un mouvement brusque et étendu.

J'ai fait cette expérience bien des fois, et je me suis servi non seulement de la pince galvanique de Pulvermacher, mais encore de courants induits très puissants, de ceux que donne l'appareil à chariot, dit de du Bois-Reymond, mis en activité par une forte pile de Grenet; et, lorsque la dose du poison introduit sous la peau était suffisante, lorsque l'absorption s'était faite rapidement, j'ai constaté cette abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles, peu d'instants après que la grenouille empoisonnée était entrée en état de mort apparente.

Il ne s'agit pas d'ailleurs là d'un fait nouveau. Cette abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles avait déjà été signalée en 1844 par Matteucci [1], dont les expériences sur la grenouille avaient été faites à l'aide de la noix vomique; elle a été constatée par M. Armand Moreau en 1855 [2], puis par M. Ambrosoli, par M. von Wittich (cités par MM. Martin-Magron et Buisson), et en 1859 par MM. Martin-Magron et Buisson. Je n'ai fait que confirmer ce qu'avaient vu ces différents physiologistes.

Ainsi donc, vous le voyez, dans une certaine période de l'intoxication strychnique, alors que les grenouilles empoisonnées sont depuis un certain temps en résolution, leurs nerfs sensitifs et moteurs peuvent offrir un état analogue, sinon tout à fait semblable, à celui qu'ils présentent chez les grenouilles curarisées : c'est-à-dire que leurs nerfs sensitifs peuvent avoir conservé leur action sur la moelle épinière et le bulbe rachidien, ou, en d'autres termes, que la sensibilité peut être conservée, tandis que l'action des nerfs moteurs sur les muscles est complètement abolie.

On peut même, comme l'ont montré MM. Martin-Magron et Buisson, faire disparaître presque immédiatement l'action des nerfs moteurs sur les muscles, comme on le fait avec le curare, en injectant dans l'artère iliaque d'une grenouille, vers le pied, une petite quantité de solution aqueuse filtrée d'extrait de noix vomique.

1. *Traité des phénomènes électro-physiologiques*, 1844, p. 213. Cette indication comme les suivantes sont empruntées au travail remarquable de MM. Martin-Magron et Buisson : *Action comparée de la strychnine et du curare* (*Journal de Brown-Séquard*, t. II, p. 473 et suiv., et III et IV).

2. *Comptes-rendus de la soc. de Biologie*, 1865, p. 173 et 174.

Je n'ai pas fait d'expériences de ce genre sur des mammifères; mais il est probable qu'on obtiendrait un résultat analogue au moyen d'injections de même genre. De même, si l'on pouvait, à l'aide de la respiration artificielle, entretenir les mouvements du cœur, chez un mammifère strychnisé, non seulement jusqu'au moment où les convulsions du strychnisme cesseraient pour faire place à une résolution musculaire complète, mais encore pendant un certain temps au delà de ce moment, on pourrait sans doute observer chez ce mammifère, comme chez les grenouilles, la disparition de la motricité des nerfs moteurs. C'est là une hypothèse logique; mais je dois dire que je n'ai jamais réussi à réaliser les conditions dont il s'agit. Les mammifères que j'ai empoisonnés avec de la strychnine (c'est sur des chiens surtout que ces expériences ont été faites), et que j'ai soumis à la respiration artificielle dès l'instant de leur première crise convulsive, ou bien sont revenus à la vie au bout d'un temps plus ou moins long, une demi-heure, une heure, deux heures même, lorsque la dose de poison était relativement peu élevée (2 millig. 1/2 ou 3 milligrammes de chlorhydrate de strychnine en injection hypodermique); ou bien sont morts après un temps variable, malgré la respiration artificielle. Dans ce dernier cas, les crises de convulsions strychniques devenaient presque continues ou subintrantes; et, à un certain moment, le cœur s'arrêtait, bien que les insufflations pulmonaires n'eussent pas été interrompues; l'animal était alors irrévocablement mort.

Ces faits demeurent exacts tant que l'on fait usage de doses de strychnine relativement faibles. Les choses se

modifient beaucoup lorsqu'on soumet un mammifère à des doses élevées du même poison, en pratiquant avec soin la respiration artificielle. J'ai fait plusieurs expériences de ce genre sur des chiens. Dans ces expériences, je cherchais à obtenir une abolition complète de l'action des nerfs sur les muscles, au moyen d'injections intraveineuses de chlorhydrate de strychnine. Voici le résumé d'une des expériences que j'ai faites. Elle n'a pas donné plus que les autres le résultat sur lequel je croyais pouvoir compter; mais on a pu injecter des doses considérables de chlorhydrate de strychnine avant d'observer l'arrêt du cœur.

Exp. I. — Le 18 juillet 1879, chien de moyenne taille, non anesthésié. On a fixé dans la trachée-artère un tube destiné à permettre de pratiquer la respiration artificielle; on a coupé les deux nerfs pneumogastriques dans la région du cou.

3 h. 18 m. — On injecte dans une des veines saphènes, vers le cœur, deux milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse à 1/50. Au bout de vingt secondes, secousses convulsives.

3 h. 21 m. — Nouvelle inj. intra-vein. de 2 milligr. du sel de stryc.

3 h. 25 m. — — 1 milligr. —

Les convulsions deviennent très violentes, presque continues; elles sont assez fortes pour gêner la respiration artificielle que l'on a commencé à établir à l'aide d'un moteur à eau.

3 h. 27 m. — Injection intra-veineuse de 2 milligr.

3 h. 32 m. — — 2 milligr.

3 h. 34 m. — — 2 milligr.

3 h. 37 m. — — 2 milligr.

Les convulsions persistent avec la même intensité et sans relâche. On continue la respiration artificielle.

La température rectale, prise à 3 h. 34 m., est de 39°, 6.

On fait une solution de chlorhydrate de strychnine à 1/25.

4 h. 9 m. — Injection intra-veineuse de 4 milligr.

4 h. 7 m. — — 4 milligr.

4 h. 10 m. — — 8 milligr.

Les convulsions sont à peu près incessantes. Le cœur, dont les battements, dès les premières convulsions, étaient devenus extrê-

mement fréquents, presque impossibles à compter, bat toujours aussi rapidement.

La température rectale est de 42°, 3.

4 h. 14 m. — Injection intra-veineuse de 8 milligr.

4 h. 15 m. — — 10 milligr.

Température rectale 42°, 8.

Peau très chaude, un peu de moiteur au niveau de la face inférieure de l'abdomen. Trémulation continuelle de tout le corps.

4 h. 20 m. — Injection intra-veineuse de 20 milligr.

Température rectale 43°.

4 h. 25 m. — Injection intra-vein. de 20 milligr. du sel de strych.

4 h. 29 m. — — 40 milligr. —

4 h. 31 m. — — 40 milligr. —

4 h. 33 m. — — 40 milligr. —

Depuis 20 minutes, chaque fois que l'on cesse la respiration artificielle, le cœur tend aussitôt à s'arrêter. Il s'est notablement ralenti depuis quelques minutes. Les convulsions se suspendent dès qu'on interrompt la respiration artificielle, pour reparaître lorsqu'on la reprend.

Le cœur s'arrête à 4 h. 37 m., pendant que l'on pratique la respiration artificielle.

4 h. 45 m. — Température rectale 42°, 8.

On fait une petite incision de la paroi abdominale et l'on introduit un thermomètre dans l'abdomen jusqu'au contact du foie. On constate que la température, dans ces régions profondes, est de 42° 8.

Le cœur est arrêté en diastole.

On a mis le nerf sciatique d'un côté à nu aussitôt après l'arrêt du cœur. On constate qu'il a conservé son action sur les muscles ; il en est de même, avec un courant faradique de faible intensité, au bout de 4 minutes.

On a injecté en tout dans la veine saphène, vers le cœur, 20 centigrammes et 7 milligrammes de chlorhydrate de strychnine.

M. Ch. Richet a fait plus récemment dans mon laboratoire, sur des lapins et sur des chiens, une série d'expériences très intéressantes, qui montrent les caractères un peu spéciaux de l'intoxication strychnique dans ces conditions. Il injecte dans la veine saphène d'un chien 0,1 de chlorhydrate de strychnine; les convulsions éclatent au bout de quelques moments; mais, si l'on pratique la respi-

ration artificielle largement, l'attaque convulsive cesse bientôt; le cœur, dont les mouvements ont été tout d'abord très troublés et sont devenus très fréquents et irréguliers, ne tarde pas à battre de nouveau d'une façon régulière. On peut alors, en répétant les injections à d'assez courts intervalles, parvenir à injecter jusqu'à 0 gr. 50 dans la veine saphène d'un chien du poids de 10 kilog., sans déterminer la mort. Une fois l'injection de cette énorme quantité de strychnine terminée, on peut entretenir la respiration artificielle pendant deux et trois heures, et le cœur continue à battre pendant ce temps. Les crises convulsives ont cessé avant que toute cette quantité de strychnine ait été injectée; elles ont offert des phases successives, que M. Ch. Richet désigne sous les noms de: 1° période *tétanique*, 2° période *convulsive*, 3° période *choréique*. A cette période succède la période de résolution musculaire, qui commence lorsque la dose injectée est supérieure à 0 gr. 04 par kilogramme du poids de l'animal. Pendant la période de résolution, on ne peut plus provoquer aucun mouvement réflexe; les mouvements du cœur sont fréquents et réguliers; la faradisation des nerfs pneumogastiques ne détermine plus d'arrêt du cœur. M. Ch. Richet a constaté que l'influence des nerfs sur les muscles est affaiblie; mais il ne l'a pas vue disparaître. D'après lui, l'état des animaux ainsi empoisonnés ressemblerait à celui que produit le chloral ou l'alcool; cet état aurait cependant aussi des analogies avec celui qui résulte de la curarisation [1].

1. Ch. Richet, *De l'action de la strychnine à très forte dose sur les mammifères* (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 12 juillet 1880, t. XCI, p. 131).

J'avais déjà cherché, il y a quelques années, à obtenir chez les mammifères les effets qui ont été observés par MM. Martin-Magron et Buisson et que j'ai constatés aussi chez les grenouilles. Il me paraissait impossible que la strychnine, qui à forte dose paralyse l'action des nerfs sur les muscles, comme le curare à très faibles doses, ne produisît pas les mêmes effets sur les mammifères. Les essais que j'avais tentés n'avaient pas réussi. Je viens de rapporter une des expériences que j'avais faites pour atteindre ce but. On a vu qu'après une injection intra-veineuse de plus de 20 centigrammes de chlorhydrate de strychnine sur un chien, j'avais reconnu que les nerfs sciatiques, soumis à la faradisation, agissaient encore sur les muscles correspondants. Je n'avais pas poussé plus loin mes essais. Les résultats remarquables obtenus par M. Ch. Richet m'ont encouragé à faire de nouvelles tentatives [1].

J'ai d'abord essayé de détruire l'action des nerfs sur les muscles par des injections d'une forte solution de chlorhydrate de strychnine dans les vaisseaux artériels d'un des membres postérieurs. L'expérience a été faite sur un chien. On l'avait chloralisé tout d'abord. Le sommeil chloralique étant profond, on a mis à découvert l'artère et la veine crurales à la région supérieure de la cuisse droite. On a alors fermé la veine crurale à l'aide d'une pince à pression continue, puis j'ai injecté dans l'artère crurale, vers l'extrémité du membre, une solution de 0 gr. 16 de chlorhydrate de strychnine dans 16 centimètres cubes d'eau. Quelques instants après l'in-

1. Vulpian, *De l'action qu'exercent les fortes doses de strychnine sur la motricité des nerfs chez les mammifères* (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 27 février 1882, t. XCIV, p. 555).

jection, on a mis les deux nerfs sciatiques à découvert; la motricité du nerf sciatique droit a été comparée, au moyen de la faradisation, à celle du nerf sciatique gauche; on n'a constaté aucune différence bien appréciable. Cinq ou six minutes plus tard, on a fait une nouvelle injection semblable à la première. On examine, presque aussitôt après, la motricité du nerf sciatique droit, et on trouve qu'elle est complètement abolie. Les muscles de la cuisse et de la jambe correspondantes ont conservé leur contractilité intacte. Le nerf sciatique gauche agissait sur les muscles qu'il innerve, aussi puissamment que dans l'état normal.

Cette expérience ne laisse point de doutes sur la possibilité de mettre, au moyen des sels de strychnine, les extrémités terminales des nerfs musculaires, dans un état tout à fait semblable à celui que détermine le curare. Je crois même que, si l'on avait attendu quelques minutes de plus après la première injection, elle aurait suffi pour produire ce résultat. Nous allons voir, en effet, qu'on l'obtient dans des conditions où les extrémités nerveuses intra-musculaires sont mises en contact avec une quantité bien plus faible de sel de strychnine. Ces conditions, ce sont celles des injections intra-veineuses telles que je les avais déjà mises en œuvre et telles que les a pratiquées M. Ch. Richet dans ses importantes recherches.

Voici le résumé d'une expérience que j'ai faite récemment :

Exp. II. — Le 22 février 1882, on attache sur la table d'expériences un chien de taille moyenne, pesant 12 kilog. On introduit dans la trachée la canule à respiration artificielle, mise en commu-

nication avec le moteur hydraulique qui sert à pratiquer les insufflations pulmonaires. On commence ces insufflations en les faisant amples et assez fréquentes.

3 h. 16 m. — On injecte dans la veine saphène gauche, vers le cœur, 0 gr. 0125 de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse à 1 pour 100. Il ne s'écoule certainement pas plus de 15 secondes entre le moment de l'injection et celui où se produit une attaque convulsive. Cette attaque est très violente, s'affaiblissant par moments pour s'exagérer ensuite. Les membres sont étendus, la tête est renversée en arrière; le thorax est immobilisé, et la respiration artificielle semble ne plus faire pénétrer d'air dans les poumons. Le cœur est très ralenti, très irrégulier et semble sur le point de s'arrêter. On se hâte de faire une nouvelle injection de 0 gr. 0125 du sel de strychnine, bientôt suivie d'une autre injection semblable. En tout, à ce moment, 3 h. 19 m., il y a eu trois injections intra-veineuses. Les convulsions continuent, toujours violentes; mais les accès tétaniques ont moins de durée, de telle sorte que les instants de relâchement musculaire sont plus fréquents, ce qui rend la respiration artificielle plus efficace; depuis le début et pendant toute la durée de l'expérience, il y a 32 insufflations pulmonaires par minute.

3 h. 19 m. — On fait trois nouvelles injections dans la saphène, chacune de la même quantité de solution de strychnine (c'est le contenu d'une seringue de Pravaz, d'une capacité de 1 centimètre cube un quart, que l'on injecte chaque fois).

3 h. 20 m. — Trois nouvelles injections portent le nombre des injections à 8. L'animal a reçu en tout 10 centigrammes de chlorhydrate de strychnine. Depuis 2 ou 3 minutes, les accès convulsifs se sont rapidement modifiés. D'abord ils ont consisté en secousses convulsives ne cessant que pour se reproduire aussitôt. Puis les intervalles sont devenus plus longs, et la physionomie des mouvements spasmodiques a pris de l'analogie avec celle du tic choréiforme du chien. Les mouvements spasmodiques et rhythmés se manifestent dans les membres et dans le diaphragme.

3 h. 22 m. — Deux injections de 0 gr. 0125 de chlorhydrate de strychnine, coup sur coup. Les mouvements spasmodiques s'affaiblissent rapidement dans les membres; ils sont encore très accusés dans le diaphragme. Les mouvements du cœur se sont régularisés et ont une force moyenne.

3 h. 31 m. — Il n'y a plus de tic choréiforme ni dans les membres, ni dans le diaphragme. Trois nouvelles injections, chacune de 0 gr. 0125 du sel de strychnine. On constate qu'il n'y a plus de mouvements réflexes des membres lorsqu'on les excite. Les yeux

sont ouverts ; il n'y a plus de mouvements réflexes des paupières par irritation de la cornée transparente. Pupilles un peu resserrées; elles ne se modifient pas sous l'influence des alternatives de lumière et d'obscurité. 72 pulsations de l'artère crurale par minute, régulières.

3 h. 41 m. — 3 inject., chacune de 0 gr. 0125 du sel de strych.

3 h. 44 m. — 3 inject., — —

3 h. 51 m. — 5 inject., — —

3 h. 55 m. — Température rectale : 39°, 2.

4. h. — 5 injections, chacune de 0 gr. 0125, de chlorhydrate de strychnine. 84 pulsations de l'artère crurale par minute, régulières.

4 h. 5 m. — 5 nouvelles injections pareilles aux précédentes.

L'animal a reçu en tout, en comprenant ces dernières injections, 42 *centigrammes et demi* de chlorhydrate de strychnine, injectés par la veine saphène, vers le cœur.

4 h. 7 m. — En se servant d'une autre seringue, d'une plus grande capacité, on injecte d'un seul coup 0 gr. 0425 dans la veine saphène.

4 h. 10 m. — Température rectale : 38°, 75.

4 h. 15 m. — Injection de 0 gr. 0425 du sel de strychnine. Pouls : 84, régulier, de force moyenne.

4 h. 20 m. — Injection de 0 gr. 0425 du même sel.

4 h. 21 m. — Nouvelle injection de 0 gr. 0425 du même sel. Pouls : 80, faible.

Cette dernière injection porte la quantité totale de chlorhydrate de strychnine injectée dans les veines à 59 *centigrammes et demi.*

4 h. 30 m. — On met à découvert le nerf sciatique droit, on le coupe et on faradise son bout périphérique avec le courant obtenu lorsque la bobine au fil induit de notre appareil à charriot est écartée de 0 m. 25 de la borne qui supporte la bobine au fil inducteur. Pas le moindre mouvement des orteils correspondants. Les muscles de ce membre, excités directement, se contractent sous l'influence de ce courant. On faradise le nerf avec 0 m. 15 d'écartement, puis en repoussant la bobine au fil induit jusqu'à la borne, c'est-à-dire avec le maximum du courant de notre appareil (courant d'une très forte intensité) ; aucun effet sur les muscles.

4 h. 55 m. — Pouls : 80, un peu faible. Température rectale, 38° C.

Température des orteils du membre postérieur droit, 34°, 4.

— — — gauche, 24°.

5 h. 10 m. — On met à nu les deux nerfs vagues; on les coupe, et l'on faradise fortement (5 centim. d'écartement) les deux bouts thoraciques, simultanément, après avoir mis un index en rapport direct avec le cœur. Aucune modification des mouvements du cœur, ni accélération ni ralentissement de ces mouvements.

5 h. 15 m. — On arrête la respiration artificielle. Le cœur bat encore régulièrement pendant 2 minutes. Au bout de ce temps, il s'affaiblit pendant quelques secondes ; puis il recommence à battre avec sa force antérieure pendant une minute. Il s'affaiblit ensuite de nouveau et cesse entièrement de battre 5 minutes après l'arrêt de la respiration artificielle.

Les pupilles ne se sont qu'un peu agrandies après la mort. Deux minutes après la cessation des mouvements du cœur, on faradise le bout céphalique du nerf vague droit; la pupille semble s'être un peu dilatée, mais l'effet a été douteux.

Il n'y a pas eu, entre le moment où l'on a cessé la respiration artificielle et le moment où le cœur s'est arrêté, le moindre mouvement spasmodique ou autre d'une partie quelconque du corps.

On voit, dans cette expérience, qu'une injection de cinquante-neuf centigrammes de chlorhydrate de strychnine, faite dans la veine saphène, vers le cœur, dans l'espace de soixante-cinq minutes, a déterminé, chez un chien de moyenne taille, une abolition complète de l'action des nerfs de la vie animale sur les muscles. Si M. Ch. Richet avait poussé un peu plus loin ses injections intra-veineuses, il aurait évidemment obtenu ce résultat. A l'époque où je faisais cette leçon à la Faculté de médecine, je n'avais pas pu réussir à observer l'abolition de la motricité chez des mammifères soumis à l'action toxique de la strychnine ; c'est ce que je dis un peu plus haut. En rendant compte de mes essais infructueux, je considérais cependant cet effet de la strychnine comme devant être obtenu. Ce qui m'avait fait échouer, c'est le manque de hardiesse dans l'emploi de fortes doses de strychnine. Ce sont les expériences de M. Ch. Richet qui m'ont enhardi. Je répète que, d'après les faits constatés chez la grenouille, il était à peu près indubitable que l'on devait, à la condition de réussir à introduire des doses suffisamment considérables dans la circulation, sans tuer

l'animal, arriver à détruire l'action des nerfs sur les muscles ; j'en étais si convaincu d'avance que je n'ai pas été étonné lorsque j'ai constaté les résultats de l'expérience qui précède.

La strychnine, à cette haute dose qui a été injectée dans cette expérience, ne paraît pas paralyser l'action des nerfs moteurs de la vie organique. Il est certain du moins que le tonus vasculaire n'était pas paralysé chez le chien ainsi empoisonné, puisque la section du nerf sciatique droit a déterminé une élévation de température de plus de 10 degrés centigrades dans les orteils du membre postérieur correspondant. L'action du cordon cervical sur l'iris paraissait au contraire très affaiblie. L'iris d'ailleurs paraissait bien plus paralysé qu'il ne l'est chez les animaux curarisés, car il ne répondait plus du tout aux alternatives de lumière et d'obscurité.

M. Ch. Richet a constaté qu'il n'est pas possible de faire revenir à la vie des animaux aussi fortement strychnisés : il ne saurait en être autrement, puisque nous avons vu les mammifères (chiens) chez lesquels on a pratiqué une injection de cinq à sept milligrammes de chlorhydrate de strychnine mourir presque tous, malgré la respiration artificielle, et qu'à l'aide de ce moyen nous n'avons jamais pu empêcher la mort, lorsque les animaux avaient reçu dans les veines une dose d'un centigramme.

Ces diverses expériences montrent, en somme, qu'il n'y a pas de différence essentielle entre les mammifères et les batraciens sous le rapport de l'action physiologique de la strychnine. Tout se réduit, en grande partie,

pour obtenir les mêmes effets sur les uns et sur les autres, à des questions de doses.

— L'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles n'a lieu, chez les grenouilles strychnisées, qu'un certain temps après le moment où aux crises convulsives a succédé la période de résolution musculaire générale. C'est déjà là, comme je viens de le dire, un caractère distinctif entre les effets du curare et ceux de la strychnine, sous le rapport de cette abolition de la motricité nerveuse, puisque, chez les grenouilles curarisées, la motricité disparaît au fur et à mesure que la résolution musculaire devient de plus en plus complète, de telle sorte que les nerfs moteurs ont perdu toute action sur les muscles au moment où se produit la mort apparente, déterminée par le curare.

Cette différence n'est pas la seule. Claude Bernard en a fait connaître une autre qui est très-intéressante. Si l'on coupe en travers un des nerfs sciatiques sur une grenouille avant de la curariser, et si l'on introduit ensuite une petite quantité de solution aqueuse du curare sous la peau de l'animal, on voit, en électrisant comparativement le bout périphérique du nerf coupé, et l'autre nerf sciatique que l'on a laissé intact, que le nerf coupé perd sa motricité non-seulement aussi rapidement, mais même d'ordinaire plus rapidement que le nerf intact. Si l'on fait la même expérience sur d'autres grenouilles que l'on empoisonne avec un sel de strychnine, après avoir coupé un des nerfs sciatiques, on constate, au contraire, que le bout périphérique du nerf coupé conserve plus longtemps sa motricité que le nerf intact.

C'est là un fait très exact et que j'ai vérifié nombre de fois. On pourrait l'interpréter en disant que les nerfs moteurs ne perdent leur action sur les muscles chez les grenouilles strychnisées que parce qu'ils sont soumis à une violente excitation pendant les crises spasmodiques du strychnisme. Le nerf sciatique étant préalablement coupé avant l'empoisonnement de la grenouille, la partie périphérique du nerf ne peut plus être mise en activité par les excitations motrices réflexes que provoque l'intoxication strychnique; il n'y a plus, par conséquent, surmenage de cette partie périphérique, et elle doit conserver son action sur les muscles, tandis que les autres nerfs moteurs doivent perdre la leur. Ce qui s'oppose absolument à ce qu'on adopte cette interprétation, c'est que la partie périphérique des nerfs moteurs, préalablement coupés, ne conserve pas indéfiniment son action sur les muscles. Elle cesse aussi, mais plus tardivement que les nerfs intacts, de pouvoir mettre les muscles qu'elle innerve en contraction sous l'influence d'excitations expérimentales. C'est encore un résultat expérimental .que je puis vous montrer. Sous la peau de l'avant-bras de cette grenouille, on a injecté il y a près de vingt-cinq minutes cinq milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau. Le nerf sciatique droit avait été coupé transversalement au milieu de la cuisse avant l'injection hypodermique du sel de strychnine. L'animal est maintenant en complète résolution musculaire depuis un quart d'heure au moins. Je prends le bout périphérique du nerf sciatique et je le place sur une baguette de verre. Je l'électrise avec une pince (grand modèle) de Pul-

vermacher. Vous pouvez constater qu'il ne se produit aucun mouvement de la jambe et du pied correspondants. J'électrise les muscles du mollet au travers de la peau; le pied s'étend aussitôt d'une façon brusque. La contractilité des muscles est donc conservée, tandis que la motricité du bout périphérique du nerf sciatique est abolie.

Il est donc clair que la strychnine a agi sur les extrémités périphériques de ce nerf sciatique, ou entre ces extrémités et les muscles correspondants, comme le curare agit lui-même. On peut généraliser ce résultat et dire que les nerfs moteurs, chez les grenouilles strychnisées, perdent leur action sur les muscles, par un mécanisme semblable à celui qui abolit cette action des nerfs moteurs chez les animaux curarisés.

Mais pourquoi cette différence si marquée entre les effets du curare et ceux de la strychnine sur un nerf moteur préalablement coupé? Disons d'abord que, si le bout périphérique du nerf sciatique coupé chez une grenouille avant l'intoxication par le curare perd, plus rapidement que le nerf sciatique laissé intact, son action sur les muscles de la jambe et du pied correspondants, cela tient vraisemblablement à ce que la section de ce nerf a donné lieu à une dilatation des petits vaisseaux auxquels il fournit des fibres vaso-motrices. Les faisceaux musculaires et les terminaisons nerveuses intramusculaires de la jambe et du pied ont été ainsi, dans un temps donné, mis en relation avec une plus grande quantité de sang chargé des principes toxiques du curare, et les fibres nerveuses motrices ont dû ainsi perdre plus rapidement leur action sur les faisceaux musculaires auxquels elles se distribuent.

Il semble qu'il devrait en être de même dans le cas où un des nerfs sciatiques est préalablement sectionné chez une grenouille que l'on soumet ensuite à l'intoxication strychnique. La section préalable d'un nerf sciatique produit dans le membre correspondant les modifications vasculaires dont nous venons de parler; les extrémités terminales intra-musculaires de ce nerf sont donc baignées médiatement par une plus grande quantité de sang chargé de strychnine que celles du nerf sciatique resté intact; et, par conséquent, le bout périphérique du nerf préalablement coupé devrait perdre son action sur les muscles qu'il innerve, plus rapidement que le nerf sciatique intact sur ceux dans lesquels il se termine. Et cependant c'est le contraire qu'on observe!

Pour venir à bout de cette difficulté, il faut, je crois, admettre que l'excitation violente à laquelle sont soumises les fibres nerveuses motrices, chez une grenouille strychnisée, favorise l'action de la strychnine sur les points de connexion entre les extrémités de ces fibres et les faisceaux musculaires primitifs.

J'ai émis et développé cette hypothèse dans une note que j'ai publiée dans les *Archives de physiologie* (1870). Il suffit de supposer que cette influence adjuvante de l'excitation des fibres motrices est beaucoup plus puissante que l'influence exercée par la dilatation des vaisseaux, résultant de la section du nerf sciatique coupé préalablement, pour se rendre compte de la différence qui existe entre les grenouilles strychnisées et les grenouilles curarisées, sous le rapport des effets de cette section préalable.

L'influence de l'excitation des nerfs moteurs, chez une

grenouille strychnisée, sur la rapidité de l'abolition de l'action physiologique de ces nerfs, est absolument incontestable. J'ai fait plusieurs fois l'expérience suivante, et elle m'a toujours donné le même résultat. On sectionne le nerf sciatique d'un côté, au milieu de la cuisse, sur une grenouille, puis on empoisonne l'animal, en injectant, sous la peau d'un des avant-bras, vers la main, 3 ou 4 milligrammes de chlorhydrate de strychnine dissous dans une petite quantité d'eau. Dès que les premières convulsions du strychnisme éclatent, on commence à électriser le bout périphérique du nerf sciatique coupé à l'aide de courants interrompus. On voit bientôt la motricité de ce bout périphérique diminuer progressivement : elle est abolie au bout de quelques minutes. Si l'on met alors à nu le nerf sciatique de l'autre côté, on reconnaît, au moyen de l'électricité, que ce nerf a encore un haut degré de motricité. Elle n'est abolie dans ce nerf sciatique intact que plusieurs minutes après qu'elle a disparu dans le bout périphérique du nerf sciatique préalablement coupé.

La signification de cette expérience ne peut être bien appréciée et comprise que si l'on ajoute que l'électrisation pratiquée de la même façon sur le bout périphérique d'un nerf sciatique coupé, chez une grenouille non empoisonnée, ne détruit pas la motricité de ce nerf, même alors qu'il a été soumis au même courant faradique pendant un temps deux fois plus long.

Si le bout périphérique du nerf sciatique préalablement coupé, chez une grenouille que l'on empoisonne ensuite avec de la strychnine, perd rapidement sa motricité, lorsqu'il est soumis pendant quelque minutes à l'ac-

tion d'un courant interrompu, ce n'est donc pas là le résultat simple et direct de cette électrisation, et l'on est en droit de supposer, comme je l'ai fait, que l'électrisation de ce bout périphérique met les extrémités nerveuses périphériques dans un état tel que la strychnine agit plus énergiquement sur elles [1].

Si l'on admet la légitimité de cette hypothèse, qui, ainsi qu'on le voit, s'appuie sur des faits expérimentaux, on comprendra facilement pourquoi le bout périphérique d'un nerf préalablement sectionné, chez une grenouille soumise ensuite à l'intoxication strychnique, perd moins rapidement son action physiologique que l'autre nerf sciatique laissé intact. Ce dernier nerf est excité d'une façon presque constante dans toute sa longueur pendant toute la période des crises convulsives; ses extrémités périphériques sont donc sans doute modifiées de telle sorte que le poison agit énergiquement sur elles. Le bout périphérique du nerf sciatique préalablement coupé ne subit au contraire aucune excitation motrice pendant la période des convulsions strychniques; les extrémités terminales de ce bout sont, par suite, dans une condition toute différente, et la strychnine agit moins énergiquement sur celles-là que sur celles-ci.

Dans l'expérience qui a servi de base à mon raisonnement, on ne doit pas s'étonner de voir le nerf sciatique intact, bien qu'il soit soumis à de violentes excitations pendant la période des crises convulsives, perdre plus lentement son action physiologique que le bout périphé-

1. M. G. Delaunay (*Influence de la nutrition sur l'empoisonnement par la strychnine. Comptes-rendus de l'Acad. des Sc.*, 5 septembre 1881) a appelé l'attention sur des conditions expérimentales ou autres qui modifient la marche de l'invasion du strychnisme chez les grenouilles.

rique du nerf sciatique préalablement coupé et électrisé dès le début de ces crises. L'excitation artificielle de ce bout périphérique est, en effet, bien plus violente et bien plus continue que celle que le strychnisme provoque dans le nerf intact.

Il est permis de se demander si une application utile à la thérapeutique ne pourrait pas naître de ces expériences. L'effet de certains médicaments ne pourrait-il pas être rendu plus énergique par l'électrisation des parties sur lesquelles on veut agir? N'y aurait-il pas quelque avantage, par exemple, à soumettre à l'électricité les ganglions strumeux chez les malades qui prennent à l'intérieur des préparations iodées? Y aurait-il quelque utilité à électriser les tumeurs gommeuses, les exostoses, accessibles aux courants galvaniques ou faradiques, chez des sujets syphilitiques traités par l'iodure de potassium?

Si la strychnine produit, chez la grenouille, une paralysie des nerfs moteurs plus tardive que celle à laquelle donne lieu le curare; si la dose de strychnine nécessaire pour déterminer ce résultat est incomparablement plus forte que celle du curare qui suffit à opérer le même effet, la paralysie des nerfs moteurs, due à la strychnine, est aussi moins durable. Dès le lendemain du jour où l'expérience a été faite, si la mort apparente ne s'est pas changée en mort réelle, la résolution musculaire peut avoir disparu, et la grenouille peut offrir de nouveau des convulsions. C'est là, comme nous l'avons dit, la période de retour, période qui peut durer deux, trois, quatre semaines, pendant lesquelles le fonctionnement de la

moelle reste troublé au point que l'animal ne peut essayer aucun mouvement de locomotion sans être pris de convulsions et que le moindre contact détermine immédiatement une crise spasmodique. Or le retour des convulsions indique bien que les nerfs moteurs ont recouvré leur motricité; d'ailleurs, si cet indice ne paraissait pas décisif, on n'aurait qu'à électriser de nouveau le nerf sciatique, dont la veille on avait constaté la paralysie, et l'on serait immédiatement convaincu que ce nerf a récupéré son action sur les muscles correspondants [1].

Les muscles perdent-ils leur contractilité chez les animaux empoisonnés par la strychnine? Evidemment non. La contractilité persiste encore chez les mammifères au moment où la mort a lieu par suite de l'intoxication strychnique. Elle persiste aussi chez les grenouilles, au moment où la période de crises spasmodiques fait place à la période de résolution musculaire générale ou de mort apparente.

Mais, si la contractilité des muscles striés existe encore chez les animaux, au moment où se produit soit la mort réelle, soit la mort apparente, on ne peut pas dire que les faisceaux musculaires primitifs ne sont pas modifiés

1. Lorsque la grenouille strychnisée n'est plus en état de mort apparente et que la période convulsive de retour est dans toute son intensité, on peut, en excitant violemment l'animal pendant quelques minutes, faire cesser complètement les convulsions. La grenouille se trouve alors de nouveau entièrement paralysée ; il y a une résolution musculaire absolument générale. Cette sorte d'épuisement nerveux dure peu; il suffit de quelques minutes pour que les mouvements reparaissent, sous une forme convulsive, d'abord dans l'appareil hyoïdien, puis dans le reste du corps. Les mouvements convulsifs prennent de la force, peu à peu, et au bout de 15 à 30 minutes ils peuvent être aussi violents qu'auparavant. On peut répéter plusieurs fois de suite cette expérience sur la même grenouille, en laissant entre deux essais successifs un intervalle de temps suffisant pour que les spasmes convulsifs aient reparu, et chaque fois on obtient le même résultat.

par les excitations répétées et violentes auxquelles ils sont soumis pendant les crises spasmodiques du strychnisme. Ce qui le prouve, c'est que chez les mammifères tués par la strychnine, surtout lorsque la mort a été précédée de plusieurs accès convulsifs la rigidité cadavérique et la putréfaction des muscles ont lieu plus rapidement que dans les cas où les animaux périssent d'une autre façon.

Nous avons cherché à indiquer le mode d'action de la strychnine sur le bulbe rachidien et la moelle épinière : nous avons vu que cette substance détermine une exaltation de l'excitabifité de la substance grise. Les excitations réflexes convulsivantes qui émanent de la substance grise du bulbe rachidien et de la moelle épinière semblent épuiser peu à peu l'énergie de cette substance, car on voit chez les grenouilles, la période convulsive du strychnisme faire place à la période de résolution musculaire généralisée. Il en est de même chez les chiens lorsque, à l'exemple de M. Ch. Richet, on leur fait absorber de fortes doses de strychnine, sans les chloraliser ni les curariser, et qu'on les soumet à une respiration artificielle persévérante. Mais l'activité excito-motrice de la substance grise bulbo-médullaire n'est pas absolument abolie : l'expérience qui sert à montrer la persistance de la sensibilité pendant cette période le prouve bien. Nous avons vu, en effet, que si l'on a lié une artère iliaque avant d'empoisonner une grenouille par injection hypodermique d'une solution aqueuse d'un sel de strychnine sous la peau d'un avant-bras, on peut, lorsque l'animal est tombé dans la résolution musculaire, à la

suite de la période convulsive, provoquer des mouvements dans le membre correspondant à l'artère iliaque préalablement liée, en irritant même très légèrement la peau d'un point quelconque du corps. Non seulement l'activité de la substance grise bulbo-médullaire ne disparaît pas pendant la période de résolution paralytique qui succède à la période de convulsions chez les grenouilles; mais même elle n'est peut-être pas aussi affaiblie qu'elle le paraît. Pourquoi donc cette paralysie absolument complète? Pourquoi les irritations de la peau ne provoquent-elles plus le moindre mouvement réflexe? Suivant moi, cette abolition des mouvements spontanés et réflexes est due aux modifications subies déjà par les fibres nerveuses motrices, ou plutôt par leurs points de connexion avec la substance contractile des faisceaux musculaires striés. Il s'est produit alors, au niveau de ces points, des changements que l'on peut assimiler sans doute à ceux qui s'effectuent, au même niveau, chez les mammifères curarisés, lorsque ces animaux perdent tous leurs mouvements spontanés et réflexes, à un moment où cependant, comme nous l'avons vu, les excitations expérimentales portant sur leurs nerfs moteurs provoquent encore des contractions aussi énergiques que sur des animaux tués brusquement d'une autre façon.

Il ne faudrait cependant pas se représenter les grenouilles empoisonnées par la strychnine, chez lesquelles la période spasmodique a fait place à la période de paralysie, comme ne différant des grenouilles normales que par l'état physiologique des extrémités de leurs fibres nerveuses musculo-motrices de la vie animale. Les centres nerveux sont certainement modifiés. Si l'on a pré-

servé un des membres postérieurs de l'action directe du poison, en faisant la ligature préalable de l'artère iliaque d'un côté, on constate que la grenouille, lorsqu'elle est en résolution, n'imprime pour ainsi dire plus de mouvements spontanés à ce membre; elle le laisse souvent étendu et ne le ramène alors à l'attitude normale que sous l'influence d'excitations plus ou moins répétées. Est-ce seulement l'effet d'une fatigue excessive des centres nerveux excito-moteurs? Les centres encéphaliques d'incitation motrice conservent-ils, chez une grenouille fortement strychnisée, leur intégrité fonctionnelle? Il semble difficile de ne pas admettre le contraire. Bien plus, leur fonctionnement n'est pas intact, même pendant la période primitive de convulsion, ou pendant celle qui suit la phase de résolution paralytique. On voit, en effet, les membres des grenouilles, dans l'intervalle des accès convulsifs, demeurer à peu près inertes; les membres postérieurs sont à demi étendus, immobiles, dans un complet relâchement musculaire. Cela ne peut pas tenir seulement à ce que les grenouilles hésitent à replacer ces membres en attitude normale, dans la crainte que le mouvement qu'elles feraient pour cela ne provoque un nouvel accès : il doit y avoir alors un certain degré d'impuissance du mécanisme des incitations centrales motrices.

Quant au système nerveux grand sympathique, les excitations réflexes qui partent du centre bulbo-spinal, au moment des crises spasmodiques du strychnisme, retentissent aussi sur lui, comme le prouvent les phénomènes oculo-pupillaires qui se manifestent alors chez les

mammifères. Les globes oculaires sont propulsés, et les pupilles se dilatent plus ou moins fortement. Ces phénomènes cessent au moment où se produit la détente des muscles de la vie animale, pour se montrer de nouveau lorsqu'un nouvel accès se déclare.

Chez les grenouilles strychnisées, lorsque la période des convulsions initiales fait place à l'état de mort apparente, les nerfs sympathiques conservent encore leur action physiologique, à un degré qui s'éloigne assez peu du degré normal. Il y a encore, sous ce rapport, une ressemblance entre les effets du curare et ceux de la strychnine. On peut, sur une grenouille mise en état de mort apparente par le curare, répéter toutes les expériences relatives à l'influence des nerfs sympathiques sur la pupille, sur les vaisseaux, sur le pigment cutané, avec les mêmes résultats, ou à peu près, que chez une grenouille non empoisonnée.

Je reviens à ce qui concerne les mammifères. Outre les phénomènes oculo-pupillaires, on observe chez eux, pendant l'évolution de l'intoxication par la strychnine, une élévation notable de la pression sanguine intra-artérielle. Mais, pour bien étudier ce phénomène, il faut, comme l'a fait M. Sigmund Mayer, curariser les animaux avant de les empoisonner par la strychnine. Autrement, il serait difficile de faire la part de ce qui doit être attribué à l'action propre de la strychnine et de ce qui est dû aux contractions spasmodiques des muscles et à la compression des vaisseaux musculaires, conséquence forcée de ces contractions. Si l'on curarise un chien et si, après avoir établi la respiration artificielle, l'on injecte ensuite, dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une des régions

de son corps, 3 ou 4 milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse, il n'y aura pas le moindre mouvement spasmodique dans les muscles de la vie animale et la pression sanguine ne pourra guère être influencée que par les modifications des mouvements du cœur ou par celles du calibre des vaisseaux munis d'une tunique musculaire.

Je vous ai déjà parlé de ces expériences. Vous savez que, dans ces conditions, on observe, comme l'a vu M. Sigmund Mayer, une augmentation de la pression intra-artérielle, quelques minutes après l'injection d'un sel de strychnine dans le tissu cellulaire sous-cutané. M. Sigmund Mayer considérait cette augmentation de pression comme prouvant que la strychnine produit une excitation *directe* du centre vaso-moteur. J'ai été conduit à une autre interprétation. Il m'a paru que l'on devait regarder ce phénomène comme le résultat d'une excitation *réflexe* des centres vaso-moteurs bulbo-médullaires (*voir la leçon précédente*).

Dans ces mêmes conditions expérimentales, on peut provoquer, en touchant un des points du corps de l'animal et surtout en frappant la table sur laquelle il est placé, des mouvements spasmodiques réflexes dans les muscles animés par le grand sympathique. On voit alors, en effet, les deux yeux faire saillie entre les paupières, qui s'écartent, en même temps que les pupilles se dilatent fortement. Ces divers mouvements ont lieu, non pas immédiatement, comme les convulsions réflexes des muscles de la vie animale chez les animaux simplement strychnisés, mais quelques instants après qu'on a frappé la table. On reconnaît aussi, à l'aide du kymographion, que la pression

sanguine intra-artérielle, déjà accrue, comme nous venons de le dire, dès le début de l'intoxication strychnique, subit une nouvelle augmentation passagère. En outre, si l'on examine le fond de l'œil au moyen de l'ophthalmoscope, on voit se produire une dilatation manifeste, passagère aussi, des vaisseaux de la rétine. Enfin, les mouvements du cœur se modifient d'une certaine façon, au moment de l'ébranlement du corps de l'animal, si les nerfs vago-sympathiques ne sont pas coupés.

Nous avons fait une expérience qui montre clairement ce phénomène d'augmentation de la pression intra-artérielle et les modifications du pouls sous l'influence des convulsions strychniques spontanées ou provoquées.

Exp. III. — Chien très-vigoureux ; de taille moyenne. Curarisation, respiration artificielle.

4 h. 7 m. — On prend un premier tracé, avec le kymographion, dans une des artères carotides. Le nombre des pulsations est de 69 par demi-tour du cylindre enregistreur, soit 138 par minute, le cylindre faisant un tour par minute.

Tension moyenne, 7 × 2 = 14 centimètres.

4 h. 10 m. — On injecte dans une veine fémorale, vers le cœur, 1 milligramme de chlorhydrate de strychnine en solution dans 2 centimètres cubes d'eau. Le tracé n'est pas interrompu pendant ce temps. Aussitôt après que l'injection est faite, on note la tension moyenne, qui n'a pas varié ; les pulsations carotidiennes comptées alors sur le tracé kymographique sont au nombre de 140 par minute.

On élève l'hémodynamomètre sur sa tige, sans interrompre la communication de cet appareil avec la carotide, et pendant ce temps on voit monter brusquement la colonne de mercure dans la branche qui contient le levier enregistreur. Cette colonne oscille irrégulièrement et parcourt quelquefois un espace de plusieurs centimètres. Peu à peu, la colonne de mercure baisse et reprend le niveau qu'elle occupait avant cette brusque ascension, qu'aucune excitation extérieure de l'animal n'avait provoquée ; en même temps, les pulsations cessent d'être irrégulières.

4 h. 16 m. — Tension moyenne = 13,75 centimètres. Le nombre des pulsations est de 172 par minute (86 par demi-tour du cylindre).

On frappe fortement la table sur laquelle l'animal est attaché. La tension augmente très rapidement et atteint bientôt, au bout de 17 secondes environ, le chiffre maximum de 22,75 centimètres. La différence entre les deux tensions est de 9 centimètres.

Pendant le premier quart de tour qui suit le moment de l'excitation; les pulsations carotidiennes sont au nombre de 43 ; pendant le deuxième quart de tour, ou le deuxième quart de minute, les battements du cœur sont au nombre de 32 seulement : c'est à ce moment que la tension est *maxima;* pendant le troisième quart de minute, les systoles ventriculaires sont au nombre de 33; pendant le quatrième quart de minute, les systoles ventriculaires augmentent : elles sont au nombre de 35. A mesure que les pulsations cardiaques sont plus nombreuses, la pression sanguine intra-artérielle diminue et tend à redescendre au niveau qu'elle avait avant l'excitation causée par le choc de la table.

4 h. 25. — La pression moyenne intra-carotidienne étant de 7 × 2 = 14 centimètres, et les pulsations, pendant un quart de minute, étant de 58, on frappe sur la table, comme la première fois. La pression ne tarde pas à augmenter, et, dès le premier quart de minute, elle atteint son maximum, soit 22,4 centimètres, pour diminuer ensuite peu à peu. Pendant le premier quart de tour qui suit immédiatement l'excitation, les pulsations sont au nombre de 40; pendant le deuxième quart de tour, ou quart de minute, on compte seulement 28 pulsations; pendant le troisième quart, le nombre des pulsations devient plus considérable et tend à retourner vers la normale. La pression intra-artérielle a presque atteint son maximum sept secondes après l'excitation; cette pression maximum ne s'est produite toutefois qu'au bout de 16 à 17 secondes, pour diminuer ensuite plus rapidement que dans l'examen qui précède celui-ci.

4 h. 35. — La pression moyenne est toujours, en moyenne, de 7 × 2 = 14 centimètres. On compte 103 pulsations par demi-tour du cylindre enregistreur, c'est-à-dire par demi-minute.

On frappe pour la troisième fois sur la table, très fortement. La tension augmente promptement pendant les 7 ou 8 premières secondes qui suivent le moment de l'excitation, sans atteindre son degré maximum, auquel elle arrive au bout d'une demi-minute environ. Cette tension est alors de 22 centimètres, en moyenne (11 × 2); elle baisse ensuite assez rapidement, et revient à son point de départ, un peu avant la fin de la minute qui a suivi l'instant de l'excitation. On compte 46 pulsations pendant le premier quart de tour après l'excitation ; 32 pendant le deuxième quart; 37 pendant le troisième quart; à ce moment le cœur reprend le rhythme qu'il avait avant l'excitation.

Pendant les premières secondes qui suivent chaque excitation, les pulsations sont indiquées, sur chaque tracé, par une ligne ascendante formée de petites courbes qui indiquent des pulsations peu intenses et à peu près régulières, comme celles qui précèdent cette excitation; le rhythme cardiaque n'est donc pas modifié aussi vite que la pression sanguine intra-carotidienne. Mais après ces quelques secondes, à partir du moment où la tension intra-carotidienne approche de son maximum, les pulsations deviennent plus fortes et irrégulières; elles sont indiquées sur les tracés par des lignes qui ont jusqu'à trois centimètres de hauteur.

Chez la grenouille, on observe assez souvent, au moment où éclatent les premiers accès convulsifs du strychnisme, un arrêt très court des mouvements du cœur, en diastole. Ces mouvements reprennent bientôt le rhythme qu'ils offraient auparavant. La strychnine agit d'ailleurs aussi sur le cœur de la grenouille, dans une autre période de l'intoxication. Lorsque les accès convulsifs de la première période se sont progressivement affaiblis, on constate, en général, un ralentissement considérable des battements du cœur. Le nombre de ces battements peut tomber de quarante ou cinquante par minute à cinq, quatre ou même trois dans la même unité de temps. Ce ralentissement, le plus souvent, ne dure que quelques minutes, puis peu à peu le nombre des révolutions cardiaques remonte à vingt ou trente par minute. Lorsque tout mouvement réflexe a cessé dans les muscles de la vie animale, on observe aussi, chez les grenouilles, des variations analogues du nombre des battements du cœur. Pendant cinq, six, dix minutes et même pendant un temps plus long, le cœur ne bat plus que trois ou quatre fois par minute, et même il peut s'arrêter complètement pendant une ou plusieurs minutes. Les mouvements, lorsqu'ils sont ralentis, sont assez énergiques; la paroi

précordiale est fortement soulevée à chaque révolution cardiaque. Si l'on met le cœur à nu, on voit que les cavités du cœur se remplissent et se gonflent largement lors de chaque diastole ; on dirait qu'il y a une sorte d'affaiblissement du tonus musculaire cardiaque : le sang qui afflue au cœur est d'une teinte noirâtre très foncée. Les cavités du cœur restent en diastole pendant plusieurs secondes, puis la systole a lieu, dans l'ordre habituel. Peut-être la systole auriculaire n'est-elle pas absolument complète ; mais il n'en est pas de même de la systole ventriculaire ; le ventricule se vide tout à fait chaque fois qu'il se contracte. Le ralentissement du cœur ne persiste, en général, comme je l'ai dit, que pendant quelques minutes ; les battements cardiaques redeviennent ensuite plus rapides sans atteindre cependant la fréquence qu'ils avaient avant l'intoxication ; on peut en compter, par exemple, de vingt à vingt-huit par minute. Au bout d'un certain temps, c'est-à-dire après plusieurs minutes, on peut observer un nouveau ralentissement du cœur, analogue au précédent; il y a parfois ainsi plusieurs alternatives de ralentissement et d'accélération des mouvements cardiaques.

Dans certaines expériences, au lieu de ces alternatives de ralentissement et d'accélération des mouvements du cœur, dans la période de collapsus ou de résolution musculaire qui suit, chez les grenouilles, l'état convulsif de l'intoxication strychnique, j'ai vu un ralentissement durable. Pendant une ou deux heures, on ne comptait plus que trois ou quatre révolutions cardiaques par minute. Si la mort apparente devait faire place assez rapidement à la mort réelle, ce ralentissement persistait

jusqu'à la fin, et, de temps en temps même, il y avait, pendant quelques minutes, une suspension complète des battements du cœur. Si, au contraire, l'état de mort apparente se dissipait au bout de plusieurs heures, pour être remplacé par une nouvelle période de convulsions tétaniques (*période convulsive de retour*), les mouvements du cœur se ranimaient peu à peu et devenaient plus fréquents au fur et à mesure que la motilité renaissait.

Les modifications des mouvements du cœur, dont je viens de parler, sont bien dues à l'action de la strychnine sur l'organe central de la circulation, car elles n'ont plus lieu, au même degré du moins, chez les grenouilles que l'on a curarisées avant de les soumettre à l'intoxication strychnique. J'ai fait des expériences comparatives sur des grenouilles de même espèce, de même sexe et de même taille. Les unes étaient curarisées ; les autres étaient intactes. Lorsque la curarisation était bien complète, j'introduisais sous la peau des unes et des autres la même quantité d'un sel donné de strychnine. Chez les grenouilles simplement strychnisées, je voyais se produire les modifications des mouvements du cœur, dont il vient d'être question ; chez les grenouilles préalablement curarisées, les battements du cœur devenaient, il est vrai, un peu moins fréquents ; mais le ralentissement était bien moindre que chez les grenouilles simplement strychnisées ; le nombre des battements s'abaissait seulement à 24 ou 28 par minute. D'autre part, on n'observait pas les sortes d'accès de ralentissement du cœur que j'ai décrits. J'ajoute que les diastoles cardiaques étaient bien moins larges et que le sang amené au

précordiale est fortement soulevée à chaque révolution cardiaque. Si l'on met le cœur à nu, on voit que les cavités du cœur se remplissent et se gonflent largement lors de chaque diastole ; on dirait qu'il y a une sorte d'affaiblissement du tonus musculaire cardiaque : le sang qui afflue au cœur est d'une teinte noirâtre très foncée. Les cavités du cœur restent en diastole pendant plusieurs secondes, puis la systole a lieu, dans l'ordre habituel. Peut-être la systole auriculaire n'est-elle pas absolument complète ; mais il n'en est pas de même de la systole ventriculaire ; le ventricule se vide tout à fait chaque fois qu'il se contracte. Le ralentissement du cœur ne persiste, en général, comme je l'ai dit, que pendant quelques minutes ; les battements cardiaques redeviennent ensuite plus rapides sans atteindre cependant la fréquence qu'ils avaient avant l'intoxication ; on peut en compter, par exemple, de vingt à vingt-huit par minute. Au bout d'un certain temps, c'est-à-dire après plusieurs minutes, on peut observer un nouveau ralentissement du cœur, analogue au précédent ; il y a parfois ainsi plusieurs alternatives de ralentissement et d'accél[illegible] tion des mouvements cardiaques.

Dans certaines expériences, au lieu de ces alte[illegible]
de ralentissement et d'accélération des mouve[illegible]
cœur, dans la période de collapsus ou de[illegible]
musculaire qui suit, chez les grenouilles, l'ét[illegible]
de l'intoxication strychnique, j'ai vu un ral[illegible]
durable. Pendant une ou deux heures, on [illegible]
plus que trois ou quatre révolutions ca[illegible]
minute. Si la mort apparente devait fair[illegible]
rapidement à la mort réelle, ce ralentisse[illegible]

jusqu'à la fin, et, de temps en temps même, il y avait, pendant quelques minutes, une suspension complète des battements du cœur. Si, au contraire, l'état de mort apparente se dissipait au bout de plusieurs heures, pour être remplacé par une nouvelle période de convulsions tétaniques (*période convulsive de retour*), les mouvements du cœur se ranimaient peu à peu et devenaient plus fréquents au fur et à mesure que la motilité renaissait.

Les modifications des mouvements du cœur, dont je viens de parler, sont bien dues à l'action de la strychnine sur l'organe central de la circulation, car elles n'ont plus lieu, au même degré du moins, chez les grenouilles que l'on a curarisées avant de [illegible] soumettre à l'intoxication strychnique. J'ai fait d[illegible]nces comparatives sur des grenou[illegible] mê[illegible], de même sexe et de même tail[illegible] une[illegible] curarisées : les autres étaient in[illegible]rsqu[illegible]sation [illegible] bien complète, j'in[illegible] so[illegible] des [illegible]es autres la même [illegible] d'u[illegible]é d[illegible]e. Chez [illegible] gren[illegible] pt[illegible]chn[illegible]oyais se [illegible] cœur, [illegible]lles préa[illegible]venaient, [illegible] ralentis[illegible]uilles sim[illegible]nts s'abais[illegible]re part, on [illegible]ssement du [illegible]oles cardia[illegible]ng amené au

cœur était plus rouge chez ces grenouilles que chez celles qui n'avaient pas été curarisées.

Au moment où se produisent, chez les grenouilles strychnisées, ces ralentissements passagers des mouvements du cœur, suivis parfois même d'un court arrêt de ces mouvements, les muscles de la vie animale sont dans un relâchement paralytique ou complet, ou à peu près complet. Les réactions réflexes provoquées par les excitations partant de la périphérie des nerfs centripètes ne peuvent plus déterminer des spasmes tétaniques dans ces muscles de la vie animale ; nous avons vu que les extrémités périphériques des nerfs qui les innervent ont sans doute subi dès lors une modification s'opposant à la production des mouvements réflexes de ces muscles. Mais en est-il de même des fibres nerveuses qui innervent le myocarde ou de celles qui se distribuent dans les muscles à fibres lisses ?

Pour ce qui concerne le cœur, dès les premiers temps de la période de mort apparente, déterminée par la strychnine, les nerfs vagues n'ont plus qu'une bien faible influence sur le cœur, ou, du moins, ils ne paraissent plus guère agir par action réflexe. Si l'on frappe sur la planchette de liège sur laquelle est fixée la grenouille et si l'on a mis préalablement le cœur à nu, il arrive souvent que l'on ne provoque aucun effet réflexe cardiaque, dans la période dont nous parlons. Si le cœur est en repos, on ne prolonge pas sa pause ; s'il est en mouvement, on ne le voit pas devenir immobile pour un certain temps. On provoque plutôt parfois un mouvement complet de l'organe, comme si l'ébranlement de l'animal et du cœur agissait sur les parties

excito-motrices de l'appareil nerveux cardiaque intrinsèque. Cet effet est du reste très inconstant. Aussi n'est-il pas possible d'attribuer à une excitation réflexe des nerfs pneumogastriques, produite par la strychnine, les modifications de ces mouvements que je vous indiquais tout à l'heure et qui se produisent souvent par véritables accès. Elles sont dues sans doute à l'action de la strychnine sur les ganglions excito-moteurs du cœur et sur le tissu musculaire même de l'organe. Ce qui rend cette interprétation très admissible, c'est que les mouvements cardiaques conservent les mêmes caractères lorsqu'on excise le cœur d'une grenouille strychnisée dans les premiers temps de la période de résolution et qu'on examine cet organe ainsi séparé de l'animal. Sauf l'amplitude des diastoles, qui naturellement ne peut plus être observée, tous les phénomènes sont les mêmes : rareté des révolutions cardiaques ; pauses parfois très prolongées ; excitation d'un mouvement complet et régulier par choc sur la table, etc.

Les caractères des mouvements du cœur pendant la période de résolution des muscles de la vie animale suggèrent l'idée de les rapporter à une action de la strychnine sur les éléments nerveux modérateurs du cœur. Dans cette hypothèse, le ralentissement des mouvements du cœur, l'amplitude des diastoles, seraient dus à une excitation de ces éléments nerveux par la strychnine. Mais, s'il en était ainsi, on devrait remédier à cet état de choses au moyen de l'atropine. Or les essais que j'ai faits dans ce sens m'ont donné des résultats qui ne peuvent vraiment pas confirmer l'interprétation dont il s'agit. Sur des grenouilles empoisonnées par la stry-

chnine, entièrement paralysées, et chez lesquelles le cœur battait de 6 à 12 fois par minute, le dépôt d'une goutte de solution de sulfate d'atropine au centième n'a produit, dans quelques cas, aucun effet; chez d'autres animaux, les mouvements sont devenus un peu plus fréquents, au nombre de 15 à 17 au lieu de 12 ou 13 par minute, par exemple; les diastoles sont restées aussi larges; au bout de quelques minutes, les mouvements redevenaient aussi lents qu'auparavant. Le lendemain, la résolution musculaire de tout le corps avait fait place aux convulsions de retour, et, dans cette nouvelle période, les battements du cœur avaient repris leur nombre normal, ou à peu près, 36 à 44 par minute.

Il semble bien, d'après ces expériences, que les modifications des mouvements du cœur, pendant la période de résolution musculaire qui suit la période spasmodique initiale (dans les intoxications par d'assez fortes doses), n'ont pas pour seule origine une excitation des parties de l'appareil nerveux intrinsèque du cœur qui exercent une action modératrice sur cet organe. C'est plutôt un effet d'une influence particulière, parésiante en quelque sorte, s'exerçant soit sur le myocarde, soit plutôt sur les centres nerveux excito-moteurs situés dans les parois du cœur.

La tunique musculaire des vaisseaux, les muscles orbito-oculaires de H. Müller, les muscles de l'iris, ne sont pas les seuls muscles de la vie organique qui présentent de vrais spasmes tétaniques chez les animaux strychnisés. On peut en provoquer aussi dans les parois de l'intestin, dans celles de la vessie, dans la rate (chien). Il est probable même que tous les muscles à fibres

lisses peuvent être pris de convulsions réflexes chez les animaux strychnisés. Des spasmes tétaniques, en apparence spontanés, analogues à ceux qui ont lieu dans les muscles de la vie animale, c'est-à-dire non provoqués par des excitations extérieures manifestes, peuvent avoir lieu aussi dans les muscles à fibres lisses. Nous avons déjà indiqué le fait pour les vaisseaux et les muscles lisses de l'orbite et de l'iris. La rate, chez les animaux chez lesquels elle est abondamment pourvue de fibres-cellules contractiles, chez le chien par exemple, se resserre avec force, au moment des crises tétaniques généralisées, ou plutôt quelques instants après que les muscles de la vie animale sont entrés en convulsion. Comme pour toutes les fibres musculaires de la vie organique innervées par le grand sympathique, les excitations émanées du centre cérébro-spinal arrivent plus lentement aux fibres musculaires de la rate qu'aux muscles à fibres striées, et ces fibres se contractent plus lentement. Le resserrement spasmodique de la rate se voit surtout un moment après le premier accès convulsif généralisé, déterminé par la strychnine. La rate reste ensuite plus ou moins resserrée, et les accès spasmodiques du strychnisme, soit expérimentalement provoqués, soit spontanés en apparence, n'ont plus, à cause de ce resserrement permanent, qu'un faible retentissement sur cet organe.

Les fibres musculaires ne sont pas les seuls éléments anatomiques qui soient mis en activité par la strychnine exagérée. M. Armand Moreau a confirmé ce qu'avaient déjà vu Matteucci et d'autres observateurs, à savoir que la strychnine provoque, chez la torpille, des décharges

électriques non interrompues; il se produit une sorte de tétanos de l'appareil électrique, et cet appareil est bientôt épuisé. Il est intéressant de noter que le curare, au contraire, d'après les expériences de M. Moreau, n'a pas d'influence sur les nerfs qui animent l'appareil électrique de ces animaux. Il n'en serait pas tout à fait de même, d'après M. Robin, chez les raies. On sait que M. Robin a prouvé que ces animaux sont pourvus aussi d'un appareil électrique. Or, d'après ses recherches, le curare pourrait paralyser l'influence du système nerveux sur cet appareil, « sans qu'il soit possible, dit M. Robin, de voir si la diminution de l'énergie des décharges obtenues en excitant la moelle tient à la perte des propriétés des nerfs allant à l'organe électrique, ou à l'extinction de l'action de celui-ci. » Quant à la strychnine, M. Robin a constaté qu'elle produit sur l'appareil électrique de la raie le même effet que sur celui de la torpille.

On a prétendu que l'on pouvait faire cesser complètement les convulsions du strychnisme ou les empêcher d'éclater, en pratiquant la respiration artificielle d'une certaine façon. Que l'on insuffle dans les poumons d'un mammifère de l'oxygène pur, ou que l'on fasse dans ces organes des insufflations très rapides d'air ordinaire, si l'on interrompt la respiration artificielle au bout de quelques minutes, la respiration spontanée ne se rétablira pas immédiatement, et l'animal pourra ne recommencer à respirer qu'au bout d'une minute ou d'un temps plus long encore. On aura donc, en pratiquant ainsi la respiration artificielle, aboli temporairement le besoin de respirer. Le sang, contenant une plus grande

quantité d'oxygène qu'à l'état normal, peut entretenir sans doute leur vivacité normale, les combustions intimes, pendant un temps beaucoup plus long que dans les conditions ordinaires : il en résulte un retard pour la production de l'excitation qui naît de l'affaiblissement de ces combustions et qui provoque, par mécanisme réflexe, le mouvement respiratoire. C'est à cet état particulier de suppression temporaire du besoin de respirer que M. Rosenthal a donné le nom d'*apnée ;* peut-être une autre dénomination eût-elle été préférable, puisque ce mot est déjà employé dans un autre sens, du moins dans notre langage médical.

Les physiologistes qui ont étudié l'état d'*apnée* ont été conduits à admettre que cet état diminue la réflectivité des centres nerveux. M. W. Leube d'abord[1], puis M. Rosenthal, ont assuré que l'on peut empêcher le développement des convulsions chez un mammifère empoisonné par la strychnine, ou les arrêter lorsqu'elles se sont produites, en déterminant l'*apnée* chez cet animal au moyen de la respiration artificielle. M. Uspensky a confirmé ces assertions, et il les aurait vérifiées dans le cas d'intoxication par d'autres substances convulsivantes, telles que la *brucine*, la *caféine*[2]. Des expériences de M. Ananoff (de Tiflis) paraissent parler dans le même sens. Cet auteur aurait vu que si l'on fait absorber à deux lapins une dose mortelle de strychnine et si l'on fait respirer à l'un d'eux de l'oxygène pur, tandis que l'autre respire l'air atmosphérique, celui

1. Archives de Reichert et Du Bois-Reymond, 1867.
2. P. Uspensky, *Der Einfluss der kunstlichen Respiration auf die nach Vergiftung mit Brucin, Nicotin, Picritoxin, Thebaïn, und Coffein eintretenden Krämpfe* (Berlin, 1868. Tirage à part).

qui respire l'oxygène pur vit plus longtemps que l'autre et est pris plus tard des premières convulsions caractéristiques [1].

Mais tous les expérimentateurs n'ont pas obtenu des résultats favorables à l'opinion de M. Leube et de M. Rosenthal. MM. Rossbach et Jochelsohn, entre autres, n'ont pas pu réussir à se convaincre de l'efficacité de la respiration artificielle, même lorsqu'elle est pratiquée de façon à produire l'apnée. Leurs expériences ont été faites sur des lapins. Dans une série d'expériences, la strychnine a été introduite dans le tissu cellulaire sous-cutané. Dans une seconde, le poison a été injecté dans une veine jugulaire; et enfin, dans une troisième série, c'est par ingestion stomacale que les animaux ont été empoisonnés. Dans chaque série, on déterminait préalablement la dose fatalement mortelle pour les animaux d'un poids semblable à celui des lapins mis en expérience, et l'on pouvait ainsi apprécier facilement l'influence de la respiration artificielle sur les effets de l'intoxication par la strychnine. Sans entrer dans le détail des expériences de MM. Rossbach et Jochelsohn, je me bornerai à vous donner la conclusion de leur travail. « La respiration artificielle, disent-ils, n'a d'action ni sur la conservation de la vie chez les animaux strychnisés, ni sur l'intensité et la durée des crampes strychniques. » Ils disent que les secousses de la respiration artificielle donnent souvent lieu à une suspension des convulsions [2].

J'ai essayé aussi de contrôler les assertions de

1. Ananoff, *Ueber die Wirkung von Sauerstoffgas auf die erhöhte Reflexerrebarkeit* (*Centralblatt*, 1874, p. 417).

2. J. M. Rossbach, *Ueber den Einfluss der Kunstliche Respiration auf strychninvergiftung* (*Centralblatt. f. w. Med.*, 1873, p. 369); — Rossbach et J. Jochelson (*Anal. in Revue des sciences méd.*, 1874, t. IV, p. 66).

M. Leube et de M. Rosenthal. Je n'ai rien vu de semblable à ce qu'ils ont observé. Mais, de leur propre aveu, il s'agit d'expériences très difficiles à instituer, et peut-être ne me suis-je pas mis exactement dans les mêmes conditions qu'eux. Une des principales difficultés consiste dans la détermination de la dose du sel de strychnine que l'on doit employer. Pour peu qu'on dépasse la dose mortelle *minima*, les convulsions, d'après ces expérimentateurs, ne cessent pas sous l'influence de la respiration artificielle : or, l'on conçoit combien il est difficile de fixer avec quelque précision cette dose mortelle *minima*. Mais je dois dire que, même dans les cas où j'ai employé des doses non fatalement mortelles, je n'ai pas réussi à arrêter les convulsions par le moyen de la respiration artificielle. Ainsi, dans une expérience récente, j'ai injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané [1] d'un lapin douze décimilligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau. On a commencé à pratiquer la respiration artificielle dès que les premiers spasmes du strychnisme se sont manifestés. Mais, bien que la respiration artificielle fût continuée sans la moindre interruption, et que l'on fît un grand nombre d'insufflations par minute, il se produisit des ac cèsconvulsifs d'une violence excessive, et, dans les intervalles de ces grands accès, il y avait une trépidation générale et très forte de tous les muscles du corps. Le sang des vaisseaux capillaires, malgré la respiration artificielle, était extrêmement noir.

1. D'après M. Leube et MM. Rossbach et Jochelson, la strychnine, chez les lapins, déterminerait la mort à une dose moindre lorsqu'elle est introduite par ingestion stomacale que lorsqu'elle est injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Nous avons vu, dans la dernière séance d'expérimentation, un chien dans le tissu cellulaire sous-cutané duquel on avait injecté 3 milligrammes 1/2 de chlorhydrate de strychnine, succomber après plusieurs attaques tétaniques très violentes, malgré la respiration artificielle. Il est vrai que la respiration artificielle n'était pas pratiquée de façon à produire l'apnée. La respiration artificielle, en tout cas, ne triomphe pas toujours des effets du spasme convulsif de tous les muscles de l'appareil respiratoire, car l'animal est mort probablement d'asphyxie simple. Dans d'autres cas, j'ai vu, comme tous les expérimentateurs, la respiration artificielle prolonger la vie des animaux auxquels on avait fait absorber une dose mortelle du sel de strychnine. Mais ils mouraient au bout d'une demi-heure, d'une heure ou d'un temps plus long encore, malgré la respiration artificielle, sans avoir cessé d'avoir des attaques de tétanos strychnique, séparées par de courts intervalles de repos relatif [1]. Peut-être la mort était-elle due à l'arrêt du cœur : en tout cas, dès que le relâchement général des muscles annonçait la mort, on constatait que le cœur ne battait plus (voir *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, t. II, p. 690, exp. I).

Il faut dire aussi que, lorsque l'on fait sur des chiens les expériences avec une dose de sel de strychnine qui ne dépasse pas notablement la dose mortelle *minima*, comme cette dose varie suivant la taille, le poids, l'espèce, l'âge et la vigueur de l'animal, on ne peut pas savoir,

1. On a vu précédemment qu'il n'en est pas de même, lorsqu'on fait absorber par un chien des doses relativement très fortes de strychnine. Comme l'a montré M. Ch. Richet, les convulsions cessent bientôt dans ces conditions, pendant que l'on pratique la respiration artificielle, et l'animal offre un état analogue à celui que détermine la curarisation.

dans le cas où l'animal empoisonné et soumis à la respiration artificielle finirait par revenir à l'état normal, si le résultat n'aurait pas été le même sans l'emploi de la respiration artificielle. On voit, en effet, des chiens chez lesquels on a fait une injection hypodermique de la dose supposée mortelle de chlorhydrate de strychnine, se rétablir complètement, sans qu'on ait pratiqué la respiration artificielle, après avoir eu des accès de convulsions pendant plus d'une ou deux heures.

Toutefois, malgré les incertitudes relatives à l'efficacité de la respiration artificielle comme moyen de traitement de l'empoisonnement par la strychnine, je crois que ce moyen ne devrait pas être négligé dans un cas d'intoxication strychnique. D'abord, il serait possible, dans un cas de ce genre, que la quantité de strychnine absorbée ne fût pas très considérable, et, si elle ne dépassait pas notablement la dose mortelle, on pourrait peut-être ainsi réussir à empêcher la terminaison funeste. D'autre part, on prolongerait tout au moins quelque peu la vie. D'ailleurs, on est bien désarmé en pareille occurrence : la respiration artificielle est à peu près le seul moyen qui puisse avoir une efficacité immédiate. On pourrait, il est vrai, donner, en même temps, du chloral hydraté à hautes doses, pour chercher à obtenir ce que cet agent produit si puissamment chez les animaux, lorsqu'il est introduit par injection intra-veineuse, c'est-à-dire un affaiblissement de la réflectivité médullaire.

Avant de reprendre nos études sur les différentes questions relatives au mode d'action de la strychnine, je veux vous dire un mot du résultat d'une expérience

que j'ai faite devant vous, mais qui n'a aucun rapport avec le sujet du cours. Vous vous rappelez, sans doute, que, le 8 avril dernier, j'avais injecté sous la peau de la cuisse d'un cobaye trois gouttes de sérosité, recueillie dans les phlyctènes d'un érysipèle de la face en pleine efflorescence. Cette sérosité avait été prise sur un malade de mon service, à la Pitié, vers onze heures du matin ; elle avait été portée directement à mon laboratoire, et l'injection hypodermique avait été faite sur le cobaye à 2 heures 15 minutes. On avait examiné ce liquide à l'hôpital, aussitôt après l'avoir obtenu par incision des phlyctènes, et l'on n'y avait trouvé ni globules blancs, ni bactéries ; il est impossible cependant d'affirmer qu'il n'y en eût pas, l'examen n'ayant pas été suffisamment approfondi. On a observé le cobaye ainsi opéré avec le plus grand soin, le jour de l'injection et les jours suivants ; il n'a présenté aucun phénomène morbide reconnaissable : je vous le montre aujourd'hui en parfaite santé. Il est clair que l'injection de la sérosité érysipélateuse n'a produit aucun effet pathologique, soit local, soit général. Il n'y a évidemment aucune donnée générale à déduire de cette expérience ; la seule conclusion que nous en puissions tirer, c'est que l'injection hypodermique de la sérosité des phlyctènes de l'érysipèle faite sur les cobayes peut ne déterminer ni phlegmon, ni septicémie.

Poursuivons maintenant notre examen de l'action de la strychnine. J'ai indiqué l'influence de la strychnine sur le fonctionnement de la plupart des viscères : j'ai omis de vous parler de celle que ce poison exerce sur le foie. M. Schiff a montré depuis longtemps (1859)

que l'intoxication strychnique peut produire un diabète artificiel. C'est sur les grenouilles que les expériences ont été faites, et c'est chez ces animaux surtout qu'elles peuvent donner des résultats très frappants, parce que, chez les mammifères et les oiseaux, on n'observe jamais une période convulsive assez prolongée. Chez les batraciens, au contraire, cette période peut durer de quelques jours à un mois (M. Coze, cité par M. Schiff, avait déjà obtenu des effets analogues, en étudiant les effets de l'opium). La production du diabète artificiel dans ces cas serait due, d'après M. Schiff, à une excitation de la glande hépatique : l'état de tétanisation générale déterminé par la strychnine (par l'opium, ou d'autres poisons) serait la condition de la genèse de cette glycosurie. Cette opinion de M. Schiff ne saurait être admise que sous réserves. On conçoit, en effet, que les modifications de la circulation, produites par les convulsions du strychnisme, puissent jouer un rôle prédominant dans cette action de la strychnine. D'autre part, ce poison, par sa présence dans le foie et sa pénétration dans les cellules hépatiques, peut agir tout autrement que par véritable excitation.

Les convulsions dues à l'intoxication strychnique agiraient encore d'une autre façon sur le foie, d'après M. Röhrig. Sous l'influence de l'augmentation de la pression du sang, qui a lieu chez les animaux strychnisés, on verrait diminuer la sécrétion biliaire. Ici encore il faut tenir un certain compte de l'influence directe du poison sur les éléments anatomiques de l'organe.

Toujours est-il qu'en réalité, comme le dit M. Röhrig, la sécrétion biliaire diminue plutôt qu'elle n'augmente,

sous l'influence du strychnisme. C'est ce que j'ai vu, de la façon la plus nette, chez des chiens curarisés et soumis à la respiration artificielle, lorsqu'on injectait dans le tissu cellulaire sous-cutané quelques milligrammes de chlorhydrate de strychnine. Au moment où se produit l'élévation de la pression intra-artérielle, sous l'influence du strychnisme, l'écoulement de la bile par le canal cholédoque paraît se ralentir, et ce ralentissement de l'écoulement biliaire dure plusieurs minutes.

Les injections sous-cutanées de chlorhydrate de strychnine chez des chiens curarisés et soumis à la respiration artificielle n'exercent aucune influence bien reconnaissable sur la sécrétion pancréatique. Il en est de même pour la sécrétion urinaire. Je m'en suis assuré en introduisant et fixant un tube dans un des urétères chez des chiens curarisés, puis strychnisés. Ce fait offre un intérêt particulier, en ce qu'il vient à l'appui des diverses objections dirigées contre la théorie qui attribue une action puissante, par rapport au fonctionnement des reins, aux variations de la pression sanguine intra-artérielle. En effet, chez un chien curarisé et dont l'une des artères carotides est en communication avec un hémodynamomètre, si l'on injecte quelques milligrammes de chlorhydrate de strychnine dans le tissu cellulaire, on voit, au bout de peu de minutes, la pression intra-carotidienne offrir une élévation correspondant parfois à plus de 8 centimètres de mercure. Dans un cas, la pression, qui était égale à 0,09 de mercure, s'est élevée, dans ces conditions, à 0,22 et même à 0,24. Cette élévation de pression, qui a lieu dans toutes les artères, devrait avoir pour résultat certain une augmentation notable de la

sécrétion urinaire, si la théorie que nous rappelons était valable. Comme on n'observe rien de semblable, il est clair que la théorie est ici en défaut, et, je le répète, c'est un fait qui s'ajoute à tous ceux à l'aide desquels on a montré le peu de solidité de cette hypothèse.

Quant à la sécrétion salivaire, elle est fortement influencée par la strychnisation. Si l'on pratique chez un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle une injection hypodermique de quelques milligrammes de chlorhydrate de strychnine, après avoir introduit et fixé un tube métallique dans le canal de Wharton, on constate, au bout de quelques minutes, une accélération assez brusque et très considérable de l'écoulement salivaire par ce tube. Cette accélération a lieu au moment où la pression intra-artérielle s'élève sous l'influence de l'intoxication strychnique; elle dure plusieurs minutes, puis diminue peu à peu progressivement. Elle ne résulte évidemment pas de l'élévation de pression, mais elle a probablement pour cause l'impression extrêmement vive produite par la strychnine sur les régions gustatives de la membrane muqueuse buccale. Cette impression joue-t-elle un rôle dans l'élévation de la pression sanguine intra-artérielle? Suffit-elle à expliquer cette élévation? Ce sont des questions auxquelles il est difficile de répondre pour le moment.

Si l'on frappe un coup violent sur la table sur laquelle repose le chien curarisé, puis strychnisé, on observe, au bout de quelques secondes, en même temps qu'une nouvelle élévation de la pression et qu'une dilatation des pupilles, une augmentation de rapidité de l'écoulement salivaire.

ONZIÈME LEÇON

STRYCHNINE (*Suite*)

Action de la galvanisation de la moelle épinière ou de la colonne vertébrale sur les convulsions strychniques, chez la grenouille. — Influence de la galvanisation du nerf sciatique sur les muscles convulsés, dans les mêmes conditions. — Essais divers d'application des faits ainsi observés à la thérapeutique. — Mécanisme par lequel se produit la mort chez les animaux strychnisés. — Les mammifères qui échappent aux dangers des convulsions du strychnisme meurent assez souvent, plusieurs heures après la cessation de ces convulsions. — La mort n'est pas due, dans ces cas, aux altérations des centres nerveux, décrites par M. Jacubowitsch et M. Roudanowsky. — Influence de l'élévation considérable de température produite par les convulsions. — La chloralisation préalable empêche l'élévation de température déterminée par la strychnine; elle n'empêche pas à coup sûr la mort tardive chez les animaux auxquels on fait absorber une dose un peu plus forte que la dose strictement mortelle. — Applications des données expérimentales à la pathologie : tétanos, épilepsie, urémie convulsive. — La mort tardive, chez les animaux strychnisés, a sans doute pour causes principales les modification produites par la strychnine dans un grand nombre de tissus, particulièrement dans la substance grise des centres nerveux, et, pour causes adjuvantes, l'hyperthermie et les diverses altérations du sang déterminées par les convulsions. — Influence du curare et des anesthésiques sur les effets des doses mortelles de strychnine. — Influence du bromure de potassium, de l'opium, de l'extrait de fèves de Calabar et de l'ésérine, de l'iode, du chlore, de l'atropine, de la conicine, etc. — Intoxication d'un chien mis en communication circulatoire avec un autre chien, lorsqu'on injecte sous la peau de celui-ci une forte dose d'un sel de strychnine.

Nous avons examiné la valeur des assertions des physiologistes qui considèrent la respiration artificielle, pratiquée d'une certaine façon, comme pouvant suspendre ou empêcher les convulsions déterminées par la stry-

chnine. Ce n'est pas le seul moyen à l'aide duquel on ait tenté de faire cesser ces convulsions. Suivant divers physiologistes, les courants galvaniques continus pourraient agir dans ce sens. Je puis confirmer, en partie du moins, ce qui a été dit par MM. Legros et Onimus, relativement à l'action qu'exercent les courants galvaniques continus sur les convulsions du strychnisme. Voici le résumé des observations communiquées par ces expérimentateurs à la Société de biologie, en 1868.

Leurs expériences étaient faites sur des animaux qui avaient subi une piqûre du bulbe rachidien ou une section transversale de la moelle épinière à sa partie supérieure. On sait que, dans ces conditions, toute la moelle épinière ou la partie de la moelle épinière qui est située en arrière de la section offre une réflectivité beaucoup plus vive que dans l'état normal.

Or, en faisant passer un courant continu descendant par la moelle épinière d'une grenouille ainsi opérée, c'est-à-dire en appliquant l'électrode en rapport avec le pôle positif sur la partie supérieure du rachis au travers de la peau, ou sur la partie de la moelle mise à nu et située en arrière de la section, et l'autre électrode sur la région du rachis correspondant à la partie inférieure ou postérieure de la moelle épinière, MM. Legros et Onimus constatèrent une abolition complète de la réflectivité médullaire pendant tout le temps du passage du courant. Les excitations les plus fortes portant sur les membres postérieurs n'y déterminaient plus la moindre action réflexe. Si l'électrode négative était appliquée sur un des membres postérieurs au lieu d'être placée sur la partie inférieure (ou postérieure) du rachis, les actions réflexes

étaient suspendues dans le membre électrisé et persistaient dans l'autre membre. Lorsqu'on interrompait le courant, la réflectivité médullaire renaissait presque aussitôt, d'abord faible ; mais, au bout de quelques instants, elle avait repris le caractère d'exaltation qu'elle présentait avant l'électrisation.

Si l'on fait passer par la moelle épinière de la même grenouille un courant continu ascendant, l'électrode négative étant en rapport avec la partie supérieure (ou antérieure) de la moelle, et l'électrode positive avec la partie inférieure (ou postérieure) de ce centre nerveux, on observerait quelquefois, d'après MM. Legros et Onimus, les mêmes effets que lorsqu'on emploie les courants descendants, mais le plus souvent on observerait des effets inverses, c'est-à-dire une exagération de la réflectivité médullaire et des séries de contractions dans les membres inférieurs.

MM. Legros et Onimus ont répété ces expériences sur des mammifères (rats et cochons d'Inde), chez lesquels ils avaient fait une piqûre du bulbe rachidien ou une section transversale de la moelle épinière à sa partie supérieure. Ils ont obtenu les mêmes résultats.

Ces mêmes expérimentateurs ont étudié l'action des courants continus sur des grenouilles offrant des convulsions intenses sous l'influence de la strychnisation, et ils ont vu qu'en appliquant un courant descendant sur la colonne vertébrale on faisait cesser immédiatement l'état convulsif. Les membres sont dans une résolution musculaire complète pendant tout le temps que passe le courant. Si l'on applique, au contraire, un courant ascendant sur la colonne vertébrale de ces mêmes grenouilles,

l'état convulsif augmenterait, d'après MM. Legros et Onimus, et deviendrait un état de contracture permanente. (*Traité d'électricité médicale*, p. 277 et suiv.).

Ces auteurs rappellent, à propos de leurs expériences, le fait déjà constaté par M. Eckhard, à savoir que l'on peut, chez les grenouilles strychnisées, faire cesser les convulsions tétaniques dans un des membres postérieurs, en soumettant à un courant continu le nerf sciatique correspondant. De même, lorsque ce physiologiste avait provoqué un spasme tétanique dans les muscles d'un membre postérieur de grenouille, en entourant de sel marin la surface de section du nerf sciatique correspondant, il voyait les muscles se relâcher immédiatement et devenir absolument flasques, lorsqu'il faisait passer un courant continu par ce nerf sciatique ainsi séparé des centres nerveux. M. Eckhard assurait que le courant ascendant agit mieux pour produire cet effet que le courant descendant, assertion dont MM. Legros et Onimus contestent l'exactitude.

Je n'insisterai que sur les expériences instituées sur des grenouilles strychnisées. Je dois vous dire cependant que j'ai répété les autres expériences de MM. Legros et Onimus et de M. Eckhard, et que j'ai confirmé les résultats qu'ils ont obtenus. J'ai vu, comme MM. Legros et Onimus, que les courants descendants déterminent, plus facilement que les courants ascendants, la cessation du spasme tétanique provoqué dans les muscles d'un membre postérieur par l'application, sur le nerf sciatique correspondant, soit de sel marin, soit de glycérine. Mais il me semble incontestable que les courants continus ascendants peuvent aussi, et presque immédiatement, faire

cesser ce spasme et mettre les muscles en relâchement, lorsqu'ils sont appliqués sur le nerf, de la même façon.

En étudiant l'action des courants continus appliqués, au travers de la peau, sur le rachis de grenouilles en état de convulsions strychniques, voici ce que j'ai observé. Quand on applique les électrodes sur le rachis, de façon à établir un courant descendant, il y a, au moment de la fermeture du courant, une forte convulsion dans tout le corps, dans les membres postérieurs surtout, puis, presque aussitôt, à ce spasme convulsif succède un état de résolution flasque de ces membres. On peut, en général, toucher ces membres, les saisir entre les doigts, les comprimer, les écarter l'un de l'autre, sans qu'il s'y manifeste le moindre mouvement réflexe. Je dis « en général », car, dans quelques cas, à un certain moment de la strychnisation, pendant l'hiver, j'ai vu qu'on pouvait encore provoquer des contractions réflexes des muscles et des cuisses des jambes, en frappant à plusieurs reprises avec le doigt sur les pieds. Au moment où l'on ouvre le courant, une nouvelle convulsion éclate dans les membres postérieurs, convulsion brusque, instantanée, suivie d'une nouvelle période extrêmement courte de relâchement musculaire. Au bout de deux ou trois secondes, les spasmes convulsifs du strychnisme reparaissent dans les membres postérieurs. Ces spasmes, d'abord très faibles, deviennent progressivement de plus en plus forts, et, en moins d'une minute, l'état spasmodique, caractéristique du strychnisme, peut avoir repris toute son intensité. On peut recommencer la galvanisation à plusieurs reprises, et, chaque fois que l'on soumet la région vertébrale à un courant descendant, on observe les phénomènes que je

viens de décrire. On peut aussi voir les mêmes effets se produire dans les membres postérieurs, en plaçant les électrodes à une certaine distance de la ligne médiane de la région vertébrale, sur la partie supérieure des flancs, par exemple, de façon à établir dans cette partie un courant descendant; mais ce résultat est loin d'être constant. J'ai constaté aussi que si l'on promène l'électrode positive sur la partie antérieure de la région dorsale du rachis, sans quitter la peau, pendant que l'électrode négative reste à poste fixe sur le point où on l'a appliquée, des contractions se produisent d'une façon presque continue dans les muscles des membres postérieurs.

Du reste, c'est là une expérience si facile à faire, que je puis vous la montrer séance tenante. Voici une grenouille verte en état de convulsions strychniques, par suite de l'injection d'un quart de milligramme de chlorhydrate de strychnine sous la peau d'un des avant-bras, vers la main. J'applique sur sa colonne vertébrale les électrodes de cet appareil de Gaiffe à courants continus (piles au sulfate de plomb). Le courant dont je me sers est fourni par vingt couples. Les électrodes sont disposées de telle sorte que celle qui est appliquée au niveau du bulbe rachidien correspond au pôle positif; celle qui est placée au niveau du renflement crural de la moelle épinière correspond au pôle négatif. C'est donc un courant continu descendant que je fais passer par le rachis et la moelle épinière. Dès que je ferme le circuit, vous voyez un violent mouvement se produire dans les membres postérieurs, qui s'étendent brusquement, convulsivement; puis ces membres deviennent flasques, complètement paralysés. Je prends un des pieds; je le presse entre mes

doigts avec force ; il ne se manifeste aucun mouvement réflexe. J'éloigne les électrodes. Au même moment, vous voyez un brusque mouvement agiter les deux membres postérieurs : c'est le mouvement dû à l'excitation qui a lieu à l'instant de l'ouverture du courant. Les membres redeviennent immobiles pendant une ou deux secondes, puis voici des mouvements convulsifs qui s'y montrent de nouveau ; ils deviennent de plus en plus forts, et, comme vous le voyez, les spasmes tétaniques ont recouvré toute leur force primitive au bout de quelques secondes.

Je vais faire passer maintenant un courant ascendant par le rachis de cette même grenouille. Pour cela, j'applique les électrodes sur les mêmes points, mais en plaçant celle qui correspond au pôle négatif au niveau du bulbe, et l'autre sur la partie postérieure du rachis. Au moment de la fermeture du courant, il y a deux ou trois soubresauts brusques des membres postérieurs ; mais, presque aussitôt après, ces membres se trouvent en résolution flasque, comme lorsque je faisais usage du courant descendant. J'enlève les électrodes, il y a un mouvement convulsif instantané au moment de l'ouverture du courant, puis l'état de convulsions tétaniques se rétablit au bout de quelques secondes. Je fais passer de nouveau un courant ascendant par le rachis : il y a encore deux ou trois soubresauts des membres postérieurs, soubresauts auxquels succède une résolution musculaire absolue.

Chez cette grenouille, nous voyons donc un exemple de ce que je vous disais tout à l'heure, à savoir que les courants ascendants peuvent produire le même effet que les courants descendants, qu'ils peuvent aussi faire cesser les spasmes tétaniques des membres inférieurs ; mais il

n'en est pas toujours ainsi, et il m'a paru que l'effet variait beaucoup suivant le moment où l'expérience est faite pendant la période convulsive. Le résultat que nous venons d'avoir sous les yeux, en employant les courants continus ascendants, s'obtient surtout lorsque les convulsions commencent à s'affaiblir et que les spasmes tétaniques tendent à faire place à la résolution musculaire généralisée. Quand les convulsions sont intenses, on peut voir ce qu'ont indiqué MM. Legros et Onimus : l'application d'un courant ascendant sur la colonne vertébrale peut avoir pour effet la production d'un état de spasme tétanique permanent, d'une véritable contracture, telle que l'ont décrite ces expérimentateurs. Dans un moment intermédiaire entre celui où les convulsions sont très violentes et celui où elles se sont notablement affaiblies, on voit les membres postérieurs, après une convulsion brusque produite par la fermeture du courant ascendant, devenir immobiles; mais la résolution musculaire y est incomplète ; si l'on examine avec attention ces membres, on voit que leurs muscles présentent çà et là, et presque à chaque instant, pendant toute la durée du passage du courant, des contractions qui soulèvent la peau.

MM. Legros et Onimus ont cherché à appliquer à la thérapeutique les données expérimentales que leur avaient fournies leurs études sur la différence d'action des courants continus ascendants et des courants continus descendants. Les cas cliniques qu'ils rapportent sembleraient prouver qu'on retrouve chez l'homme cette même différence d'action : d'autres médecins auraient observé aussi des faits qui parleraient dans le même sens. On aurait vu sous l'influence de courants continus descendants, appli-

qués sur la colonne vertébrale, des contractures, hystériques ou autres, disparaître rapidement. Ces mêmes courants, appliqués de la même façon ou d'une façon analogue, auraient, d'après M. Maurice Raynaud, fait cesser les spasmes vasculaires, auxquels ce médecin attribue l'affection qu'il a décrite sous le nom de syncope ou d'asphyxie locale et symétrique des extrémités. D'autre part, les courants ascendants, appliqués sur la colonne vertébrale, pourraient, au contraire, ranimer les fonctions affaiblies de la moelle épinière et contribuer à la guérison de certains cas de paralysie, soit des muscles volontaires, soit des muscles lisses (tunique musculaire des vaisseaux, etc.).

J'ai eu l'occasion d'essayer l'action des courants continus dans un certain nombre de cas dans lesquels l'emploi de ce moyen paraissait très rationnel, d'après les assertions que je viens de rappeler. Je n'ai pas constaté que ces courants eussent une efficacité plus grande que les courants induits et interrompus. Je n'ai pas pu me convaincre non plus qu'il y eût une notable différence entre l'action des courants continus ascendants et celle des courants continus descendants.

Entre autres faits que je puis mentionner à l'appui de mes doutes sur ces points de thérapeutique, je vous citerai un cas d'affection de la moelle observé dans une des salles de mon service, à la Pitié. Il s'agit d'un homme jeune encore chez lequel surviennent de temps à autre des accès de contracture tonique des membres inférieurs. La contracture s'étend souvent aux muscles de l'abdomen, à ceux des régions postérieures du tronc, à ceux des membres supérieurs et même à ceux de la mâchoire inférieure : l'accès a alors la physionomie d'une attaque

de tétanos. Mais, au bout de quelques heures ou d'un ou deux jours, la contracture cesse peu à peu dans les muscles du tronc, des membres supérieurs et de la mâchoire inférieure et ne persiste plus que dans les muscles des membres inférieurs ; elle y est très violente et s'accompagne d'un notable degré de refroidissement et de cyanose. J'ai vu cette contracture des membres inférieurs durer des semaines et même, dans un des accès, plus de trois mois, sans un moment de relâchement musculaire. Je passe sous silence les autres phénomènes morbides constatés chez ce malade et qui m'ont conduit à admettre qu'il y a chez lui ou une tumeur de la moelle épinière ou un îlot de sclérose transversale n'occupant qu'une partie de la largeur de ce centre nerveux[1]. Le bromure de potassium, même à la dose de 14 et 16 grammes par jour, n'avait produit aucun soulagement. Le chloral hydraté, à la dose de 10, 12, 14 grammes dans les vingt-quatre heures, triomphe de la contracture en un, deux ou trois jours au maximum. Lorsque la contracture cède, les membres reprennent leur aspect ordinaire, et le malade peut les mouvoir autant que le permet la paralysie incomplète dont ils sont affectés. Il existe une exaltation morbide de la moelle, surtout de la moitié gauche, exaltation telle qu'on ne peut pas toucher le membre inférieur gauche sans provoquer aussitôt un tremblement convulsif qui dure quelques secondes. Dans ce cas, j'ai essayé l'action des courants continus dans l'intervalle

1. Ce malade est guéri maintenant (1881) depuis deux ou trois ans. Je n'avais pas persisté dans le diagnostic que j'avais posé tout d'abord et j'avais cru pouvoir supposer qu'il s'était agi, non d'une sclérose transverse de la moelle, mais plutôt d'une lésion des vertèbres avec pachyméningite, compression de la moelle et myélite localisée.

des accès. Je me servais d'un appareil de Trouvé avec piles de Daniell. Cet appareil a une grande puissance. On a soumis la colonne vertébrale à des courants tantôt ascendants, tantôt descendants, en augmentant peu à peu l'intensité du courant jusqu'au degré où il ne pouvait plus être supporté. Je n'ai pas vu les courants ascendants provoquer de nouvelles crises convulsives ni augmenter l'exaltation morbide de la moelle épinière. Quand on employait les courants descendants, cette exaltation n'était pas diminuée, et même, pendant que les électrodes étaient appliquées sur la colonne vertébrale, l'une en haut de la région dorsale, l'autre vers la dixième vertèbre de cette même région, le moindre contact exercé sur la peau du membre inférieur gauche déterminait aussitôt un tremblement convulsif de ce membre, tout aussi fort que lorsque le malade n'était soumis à aucune électrisation. Mais, depuis que j'ai l'appareil Trouvé à ma disposition, je n'ai pas eu l'occasion d'essayer l'effet des courants continus chez ce malade pendant ses accès de contracture.

Chez un autre malade de la même salle, j'ai employé aussi les courants continus passant par la colonne vertébrale. Ce malade est atteint d'une myélite centrale. On constate un affaiblissement progressif et très rapide de la contractilité des muscles. Elle est déjà presque abolie dans les muscles des régions jambières antérieures. Il y a des palpitations musculaires et des contractions fasciculaires dans les muscles des cuisses et dans ceux du tronc. Ce malade présentait, en outre, il y a une dizaine de jours, un refroidissement considérable des deux membres inférieurs avec cyanose sombre de la peau des genoux, des jambes, et surtout des pieds; il y avait là évidem-

ment une contracture des vaisseaux de ces membres, sous l'influence de l'irritation médullaire. J'ai fait appliquer les électrodes de notre appareil à courants continus sur la colonne vertébrale, à une assez grande distance l'une de l'autre, et de façon à soumettre les régions cervicale inférieure, dorsale et lombaire supérieure du rachis, à l'action d'un fort courant ascendant. Plusieurs séances d'électrisation ainsi pratiquée n'ont produit aucun résultat. On fut obligé d'interrompre ces séances, parce que le malade était pris d'embarras gastro-intestinal avec fièvre assez intense. Or, sous l'influence de cette fièvre, qui ne dura que quelques jours, la cyanose des membres inférieurs diminua considérablement, et le refroidissement y devint bien moindre. Cette modification de la circulation persista après la cessation de la fièvre [1].

Les courants continus ont encore été mis en usage chez un autre malade de mon service. Il s'agissait d'un cas d'atrophie musculaire progressive. Les muscles des membres supérieurs étaient surtout atteints, et il y avait une cyanose constante très prononcée de la peau des deux mains. On fit passer un courant continu ascendant par la région cervicale de ce malade, chaque jour, pendant plusieurs semaines : la séance quotidienne d'électrisation durait quinze à vingt minutes. La cyanose des mains resta telle qu'elle était avant ce traitement.

Je vous citerai encore un cas de névrose vaso-motrice

1. Ce malade est mort peu de temps après le moment où j'avais parlé de cet essai des courants continus. L'affection médullaire s'était propagée assez rapidement de bas en haut : les muscles des cuisses, ceux de l'abdomen, des bras et du thorax, avaient été atteints successivement comme ceux des régions jambières et le malade avait succombé au milieu de crises d'asphyxie. Sa moelle épinière offrait, à l'autopsie, un type de myélite centrale subaiguë.

congestive, très remarquable, chez une malade que j'ai vue avec M. Alphonse Guérin, chirurgien de l'Hôtel-Dieu. J'ai déjà dit quelques mots de ce cas dans mes leçons sur l'appareil vaso-moteur. Cette malade était tourmentée depuis plus d'un an par des accès de chaleur douloureuse et très pénible se produisant dans les quatre membres, mais surtout dans les jambes et les pieds. Ces accès se produisaient presque chaque jour, sans régularité périodique. Les pieds et la partie inférieure des jambes se congestionnaient alors; la peau y devenait rouge sombre et très chaude; les artères pédieuses, dont on sentait difficilement le pouls dans l'intervalle des accès, battaient avec force et paraissaient dilatées. Il y avait, en même temps, un sentiment d'engourdissement très douloureux, et la marche, exaspérant ces troubles morbides, était impossible. La malade ne trouvait de soulagement réel qu'en plongeant ses pieds et la partie inférieure de ses jambes dans l'eau froide. Dans ce cas, les courants continus avaient été employés pendant longtemps par un médecin très expert en électricité médicale, sans que la moindre amélioration eût été obtenue.

Ces quelques faits ne suffisent pas assurément pour autoriser à mettre en doute ce que disent MM. Legros et Onimus de l'action différente de courants continus ascendants et descendants appliqués sur la colonne vertébrale. Tout au plus permettent-ils de dire que l'on ne peut pas compter avec certitude sur l'efficacité des courants continus ascendants ou descendants appliqués sur la région vertébrale correspondante à la moelle épinière, même dans des cas où l'emploi de ces courants paraît nettement indiqué, c'est-à-dire dans des cas, par exemple, d'exal-

tation ou d'affaiblissement de la réflectivité médullaire.

Il n'est pas inutile d'ajouter que, dans certains cas, les courants interrompus agissent d'une façon aussi favorable que les courants continus. C'est ainsi que j'ai vu, dans un cas de contracture hystérique des muscles des deux membres inférieurs, une seule séance de faradisation de ces muscles, un des excitateurs étant placé sur la région dorsale du rachis et l'autre étant promené sur les masses musculaires tétanisées, déterminer un retour de ces muscles à l'état normal et restituer la liberté de la station verticale et de la marche.

Chez une autre malade couchée dans le service de M. Gombault, à l'hôpital de la Pitié, une contracture hystérique de la plupart des muscles du corps, datant de plusieurs mois, a été améliorée peu à peu par la faradisation des divers groupes musculaires contracturés, et l'amélioration était telle, au bout de plusieurs semaines, que le mouvement était rendu aux muscles du cou, aux bras; qu'il commençait à reparaître dans les membres inférieurs et que l'on pouvait espérer une guérison complète et prochaine.

J'ai hâte de terminer cette digression et de revenir à l'étude physiologique de la strychnisation. On peut faire cesser facilement les phénomènes convulsifs du strychnisme au moyen de l'éther, du chloroforme, du chloral et des autres anesthésiques analogues. Je vous parlerai tout à l'heure de l'influence de ces substances sur les animaux empoisonnés par la strychnine; mais il est utile, pour bien apprécier le mode d'action de l'éther, du chloroforme, etc., dans ce cas, d'examiner aupara-

vant par quel mécanisme la strychnine détermine la mort.

Chez les mammifères empoisonnés par la strychnine, la mort, lorsqu'elle a lieu pendant la période convulsive, est évidemment due en grande partie à l'asphyxie.

Les convulsions toniques sont générales; tous les muscles de la vie animale entrent en contraction spasmodique, les muscles de l'appareil respiratoire et du larynx comme les autres; il n'y a plus ni inspiration ni expiration possibles, et pour peu que l'accès dure, dans toute son intensité, pendant plus d'une demi-minute à une minute, la mort a lieu. Quelquefois même, l'aminal meurt après une crise qui n'a pas duré plus d'une demi-minute. Les diverses parties du corps passent de l'état de convulsion tétanique à un état complet de relâchement; il y a souvent miction, parfois défécation; aucun mouvement respiratoire ne se reproduit; le cœur est arrêté, l'animal est mort définitivement.

Nul doute que l'asphyxie ne joue un rôle très important dans la terminaison de la première attaque ou de l'une des attaques subséquentes par la mort. Cependant il faut tenir grand compte de l'influence de la strychnine, ou peut-être même de l'influence de l'attaque elle-même, sur le cœur. L'irritation réflexe si violente que subissent les centres nerveux, au moment de cette attaque, doit retentir secondairement par les nerfs vagues sur l'organe central de la circulation. Toujours est-il que le cœur est déjà arrêté en général à l'instant même où l'un des accès de strychnisme se termine par la mort. En faisant intervenir l'arrêt du cœur comme une des causes principales de la mort, on s'explique pourquoi l'animal meurt souvent après une crise qui n'a pas duré une minute, c'est-à-

dire au bout d'un temps insuffisant pour produire une asphyxie mortelle. On sait, en effet, que, même en liant la trachée sur un bouchon de liège ou de bois introduit dans ce canal, l'asphyxie ainsi produite ne détermine la mort, chez un chien adulte, que deux minutes ou deux minutes et demie après l'occlusion des voies aériennes.

Quoi qu'il en soit, il y a évidemment, chez les mammifères, tendance à l'asphyxie pendant les grandes crises qui éclatent au début de l'intoxication strychnique. On voit les yeux, la langue, la partie interne des joues, devenir le siège d'une congestion sombre. La respiration artificielle pratiquée au moyen de la trachéotomie et d'un appareil approprié ne parvient pas toujours à aider l'animal à traverser sain et sauf les premières crises convulsives. Je vous rappelle encore le chien mis en expérience dans une de nos dernières séances de démonstration.

Chez ce chien, on avait injecté devant vous, quelques jours auparavant, deux milligrammes et demi de chlorhydrate de strychnine dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse. Je comptais bien que cet animal serait pris d'attaques de strychnisme pendant la leçon et que vous pourriez fixer à jamais dans votre mémoire, pour les avoir vus, les principaux traits de cette intoxication. La dose injectée avait produit bien souvent, chez d'autres chiens à peu près de la même taille, des crises tétaniques extrêmement violentes. Contrairement à mon attente, et probablement à cause de la vigueur de l'animal, il n'y eut chez lui aucune attaque de convulsions tétaniques. Tout se borna aux phénomènes précurseurs de ces convulsions, à ceux qui indiquent un certain degré d'exaltation anormale des centres nerveux

et une sorte de crainte instinctive d'accidents imminents. L'animal s'est d'abord tenu debout, un peu frissonnant; son regard était anxieux; sa respiration était accélérée; ses membres étaient écartés, comme pour élargir la base de sustentation. Si l'on frappait du pied le parquet de l'amphithéâtre, même à une certaine distance du chien, il sursautait brusquement sur ses quatre membres. Au bout de quelques minutes, il s'accroupissait à terre sur le ventre; pendant plus d'un quart d'heure, l'ébranlement du parquet déterminait un mouvement soudain dans tout le corps. Mais, en définitive, il n'y a eu aucune attaque convulsive complète, ni pendant la leçon, ni à la suite, lorsque l'animal a été reconduit au laboratoire.

Or, ce même chien, dans notre dernière séance d'expérimentation, a reçu sous la peau trois milligrammes et demi de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse. La respiration artificielle a été pratiquée dès les premiers indices de l'intoxication. Malgré l'insufflation pulmonaire, établie d'une façon méthodique, une grande crise convulsive s'est déclarée, bientôt suivie d'une autre, terminée par la mort. Je ne vous cite pas ce fait comme contraire à ce qu'ont dit M. Leube, M. Rosenthal et autres expérimentateurs de l'influence de l'*apnée* sur les convulsions strychniques, parce que la respiration n'a pas été pratiquée de façon à produire cet état particulier de suspension du besoin de respirer. Je ne le cite pas non plus comme prouvant d'une façon absolue l'inefficacité de la respiration artificielle ordinaire dans les cas d'intoxication strychnique. Seulement il vous montre, comme je vous le disais, qu'on ne peut pas beaucoup compter sur ce moyen, et cela d'autant moins que, chez l'homme, on

ne pourrait que difficilement mettre en usage les insufflations pulmonaires et qu'on serait obligé de se borner à exécuter des manœuvres de respiration artificielle, soit à l'aide de pressions exercées sur le thorax d'une façon rythmique, soit par toute autre méthode [1].

Les mammifères qui résistent aux crises du strychnisme ne sont pas nécessairement hors de péril. Ils peuvent mourir quelques heures après que les phénomènes convulsifs du strychnisme ont cessé. C'est surtout lorsque les animaux ont eu de nombreux accès de convulsions strychniques qu'ils sont exposés à mourir ainsi. Ils reprennent peu à peu la liberté de leurs mouvements à la suite de ces convulsions; la respiration redevient régulière; il ne paraît plus y avoir d'exaltation du pouvoir réflexe de la moelle épinière; mais les animaux sont manifestement affaiblis; ils n'ont presque aucune tendance à marcher et restent en général couchés sur le ventre. Plus tard, au bout de quelques heures, ils sont dans un état de profond affaissement, qui augmente progressivement et se termine par la mort.

Il semble, d'après cette description, que la mort doive être attribuée au surmenage musculaire subi par les animaux. En réalité, il n'en est rien; ou du moins ce

1. Chez les animaux strychnisés, des mouvements respiratoires peuvent avoir encore lieu après la section transversale de la moelle épinière, en arrière du bulbe rachidien. C'est, du moins, ce qui a été constaté et publié par M. P. Rokitansky. Ses expériences ont été faites sur des lapins auxquels on a fait absorber de la strychnine, après section de la moelle dans la région cervicale. Il y aurait donc, d'après cet expérimentateur, des centres excito-respiratoires dans la moelle épinière, comme il y existe des centres vaso-moteurs et, d'après M. W. Schlesinger, des centres pour les contractions de l'utérus *.

* P. Rokitansky. *Untersuchungen über die Athemnervencentra.* Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1874, p. 245.

n'est pas aux altérations musculaires déterminées par les contractions violentes prolongées et répétées, quelquefois subintrantes, que provoque le strychnisme, et aux modifications consécutives du sang, qu'il faut attribuer la mort dans ces cas. On voit, effectivement, des chiens qui ont subi une injection d'une dose un peu supérieure à la dose strictement mortelle, pendant qu'ils étaient profondément chloralisés (par injection intra-veineuse), mourir aussi quelques heures après que les effets de la chloralisation se sont dissipés, et sans avoir présenté le moindre spasme convulsif des muscles de la vie de relation, soit pendant le sommeil chloralique, soit après le réveil.

Il paraît assez vraisemblable que la strychnine, à une certaine dose, produit dans les centres nerveux des modifications histologiques, qui peuvent être assez graves pour détruire la vie de l'animal empoisonné. Que sont, ou que peuvent être ces altérations histologiques? La réponse à cette question est, pour le moins, difficile.

En tout cas, nous pouvons d'abord déblayer le terrain d'une assertion émise d'abord par M. Jacubowitsch, reprise et plus ou moins modifiée par M. Roudanowsky. D'après ces anatomistes, qui se sont livrés d'une façon spéciale à l'étude histologique du système nerveux, la strychnine et d'autres substances convulsivantes, soit par elles-mêmes, soit par suite de l'excitation réflexe violente des centres nerveux doués de réflectivité, détermineraient dans les éléments anatomiques de ces centres des désordres faciles à constater et incompatibles à la vie : ce seraient ces désordres qui auraient même la mort pour conséquence dans le cas où elle a lieu pendant la période convulsive de l'intoxication. Les prolongements polaires

des cellules nerveuses seraient rompus en certains points; ailleurs, ou dans les mêmes points, il y aurait éclatement du noyau de certaines cellules ou de ces cellules elles-mêmes, etc.

J'ai réfuté ces assertions immédiatement après qu'elles ont été émises, en m'appuyant sur deux sortes d'arguments. J'ai cherché d'abord à constater les faits énoncés par ces auteurs, en suivant les méthodes qu'ils avaient eux-mêmes employées, et je n'ai trouvé aucune des altérations histologiques mentionnées. Différents autres investigateurs ont fait la même recherche, sans plus de succès. D'autre part, il est impossible d'admettre la production de ces prétendues altérations histologiques, chez les mammifères, comme une conséquence nécessaire de l'intoxication strychnique à haute dose, et de prétendre qu'elles n'ont pas lieu chez les batraciens, chez la grenouille par exemple. Chez la grenouille, les convulsions sont tout aussi violentes que chez les mammifères. A la période convulsive succède une période de résolution musculaire générale ou de mort apparente : ce serait la mort réelle, comme chez les mammifères, si la grenouille n'était pas pourvue d'une respiration cutanée assez active, et si le cœur (myocarde et appareil nerveux cardiaque) n'opposait pas une résistance plus grande à l'influence directe ou indirecte de la strychnine. Par conséquent, on peut affirmer, je crois, que si les lésions histologiques, telles que les ont décrites MM. Jacubowitsch et Roudanowsky, existaient dans les centres nerveux (bulbe rachidien et moelle épinière surtout), chez les mammifères tués par la strychnine, elles devraient se produire aussi chez les grenouilles mises en état de mort

apparente par ce même poison. Mais de telles lésions seraient évidemment irrémédiables, ou, tout au moins, demanderaient un temps très long pour disparaître; car il faudrait vraisemblablement que les éléments anatomiques si profondément lésés se résorbassent et qu'ils fussent remplacés par d'autres éléments semblables produits par régénération. Comment pourrait-on expliquer, s'il en était ainsi, ce fait sur lequel j'ai appelé votre attention, à savoir que, dès le soir même, ou le lendemain ou le surlendemain du jour où la strychnine a déterminé chez une grenouille l'état de mort apparente, l'animal sort de cette léthargie et entre peu à peu dans une nouvelle période convulsive tout aussi violente que la première et beaucoup plus durable, car les spasmes convulsifs ne cessent quelquefois qu'au bout de deux, trois, quatre semaines, après que leur intensité a diminué progressivement; et il y a, en définitive, retour à l'état normal le plus complet. Je dis qu'une pareille marche des accidents strychniques élimine absolument l'idée d'une altération histologique considérable des centres nerveux, altération qui suspendrait le fonctionnement, même morbide, de ces centres pendant un temps très long, surtout lorsqu'il s'agit des grenouilles, animaux chez lesquels la régénération des différents tissus, de celui des nerfs entre autres, est si longue à s'effectuer[1].

Nous pouvons donc considérer l'assertion de MM. Jacubowitsch et Roudanowsky comme inexacte. Et cepen-

1. Ces expériences donnent les résultats que je viens d'indiquer dans toutes les saisons, mais d'une façon bien plus certaine en hiver qu'en été; or la régénération d'un nerf séparé des centres nerveux peut, pendant l'hiver, ne s'accomplir qu'au bout de quatre ou cinq mois, et il est permis de supposer que le travail de régénération serait tout aussi lent dans les centres nerveux pendant cette saison.

dant je vous répète que, très vraisemblablement, certains éléments des parties des centres nerveux douées de réflectivité subissent, sous l'influence de doses un peu élevées de strychnine, une modification intime, pouvant contribuer, jusqu'à un certain point, à expliquer la mort qui se produit chez les mammifères, quelques heures après la cessation des crises convulsives. Cette modification est-elle un changement histo-chimique? Est-elle d'une autre nature? C'est ce qu'il est impossible de décider avec les moyens dont nous disposons à l'heure actuelle. Quant à ce qui concerne les grenouilles, une modification du même genre s'effectue bien certainement : mais ce n'est point elle qui détermine l'état de mort apparente; le principal rôle appartient, comme nous l'avons dit ailleurs, à l'action de la strychnine sur les points de connexion entre les faisceaux musculaires primitifs et les fibres nerveuses motrices.

On a pensé que l'élévation considérable de chaleur qui a lieu pendant la période convulsive de l'intoxication strychnique, lorsque cette période dure un certain temps, pouvait, par suite des modifications qu'elle peut déterminer dans la crase des humeurs et dans la constitution histo-chimique des tissus, créer des conditions morbides incompatibles avec l'exercice des fonctions vitales. Ces conditions atteindraient le degré où elles entraînent la mort, soit avant que les convulsions aient cessé, soit un certain temps, variable, après la cessation de ces attaques et le rétablissement plus ou moins complet des fonctions normales.

On sait, en effet, d'après les données expérimentales communément admises jusqu'à présent, que des alté-

rations graves des humeurs et des solides peuvent se produire dans le corps des mammifères, lorsque la température s'élève au-dessus de 42° centigrades, et l'on admet qu'elles ont lieu certainement, si cette température atteint 43°, 44° et surtout 45°, et si elle se maintient pendant quelques heures à ce degré. Ces altérations ont été étudiées surtout dans les muscles; mais nul doute qu'elles ne prennent naissance aussi dans les autres tissus, comme aussi dans le sang, la lymphe, etc. Des médecins se sont crus autorisés, vous ne l'ignorez pas, à faire entrer l'élévation de la température du corps en ligne de compte, et même au premier rang, parmi les causes de la mort qui termine plus ou moins brusquement certaines maladies ou certains états morbides dans lesquels on observe une hyperthermie progressive : les fièvres éruptives, par exemple; le tétanos; certains cas de lésions de la moelle épinière, etc. Je ne discuterai pas ici cette manière de voir, ni les données physiologiques que je viens de vous rappeler et sur lesquelles elle s'appuie; je me contente de vous dire qu'elles peuvent être considérées comme acceptables d'une façon générale. Toutefois, je dois vous rappeler qu'un fait publié cette année-ci, en Angleterre, serait de nature, s'il avait été mis complètement hors de doute, à modifier singulièrement nos idées sur l'influence pernicieuse des températures que nous regardions jusqu'ici comme excessives (44°, 45° C.). Il s'agit d'un cas de traumatisme de la région vertébrale, observé et publié par M. Pridgin Teale. La *Gazette hebdomadaire* a consacré deux articles à l'examen de la valeur de ce fait (19 mars 1875 et 9 avril 1875). Chez une femme qui avait fait une chute violente

de cheval, le 5 septembre 1874, on avait constaté une contusion de la colonne vertébrale et des fractures de côtes. La température ne fut étudiée avec régularité qu'à dater du 7 novembre. On trouva ce jour-là 44° C. La température s'éleva les 11, 12, 13 novembre à 44°,4, 45° et 45°,4. Le 14 novembre, la température dépassait (dans les aisselles et entre les cuisses) 51° centigrades ! ! ! Le pouls ne battait que 120 fois par minute. La température, prise dans le rectum le 10 décembre, s'élevait à 44°; le 12 décembre, elle oscillait entre 43°,4 et 45°,4.

C'est là un fait tellement extraordinaire qu'il ne pourra prendre place dans la science que lorsque d'autres cas du même genre auront été observés. Jusque-là, nous sommes autorisés, je crois, à nous en tenir aux notions qui paraissent expérimentalement prouvées et à attribuer une influence pernicieuse aux températures intérieures de 43°, 44° et 45°.

Or, la température, prise dans le rectum, chez un chien strychnisé, lorsque la dose de poison absorbée n'a pas été suffisante pour produire la mort dès les premières crises spasmodiques, peut s'élever, si la période convulsive se prolonge, de 39° C., degré initial et normal, à 44° C. en une heure et demie; la température peut même s'élever plus haut encore, de quelques dixièmes de degré [1]. On conçoit donc comment des physiologistes et

1. L'élévation de la température rectale, sous l'influence des convulsions strychniques, chez un mammifère couché sur le dos et attaché par les membres, comme l'étaient les chiens sur lesquels j'ai fait mes expériences, ne représente peut-être pas exactement l'augmentation de la chaleur due à ces convulsions, car cette attitude des animaux est une cause d'abaissement thermique. Chez un chien intact, ainsi attaché, la température rectale peut baisser de 2° C. en une heure et demie ; chez d'autres animaux, chez des rongeurs par exemple (lapins, cobayes), elle peut baisser en quelques heures de 18° C., c'est-à-dire descendre de 39° à 21° C.

des médecins ont pu penser que les conditions morbides créées par l'hyperthermie, conditions dont je parlais tout à l'heure, se réalisent, dans certains cas, chez les animaux empoisonnés par la strychnine, et préparent progressivement pour ainsi dire une mort plus ou moins rapide.

Les causes de l'augmentation de la chaleur interne chez les animaux soumis à l'intoxication strychnique, et chez lesquels la période convulsive dure une ou deux heures, consistent surtout dans les contractions musculaires violentes qui se reproduisent d'une façon presque incessante. A un moment même, les crises deviennent subintrantes, et par conséquent les spasmes musculaires ne cessent réellement pas, ils ne font que s'affaiblir un peu quelques instants avant qu'une nouvelle crise éclate.

Certes, vous n'ignorez pas que toute contraction d'un muscle s'accompagne d'une production de chaleur. Vous connaissez les expériences déjà anciennes de Becquerel, de Breschet, expériences tant de fois confirmées depuis. Ces observateurs avaient constaté que la température de l'intérieur d'un muscle, prise à l'aide d'aiguilles thermo-électriques, s'élève de 1° C. lorsqu'on provoque une contraction soutenue de ce muscle et lorsque la contraction a duré cinq minutes. Quand un grand nombre de muscles se contractent, si leur contraction est continue, il doit donc y avoir une production considérable de chaleur, à une condition cependant que J.-R. Mayer a indiquée dans ces termes : la production thermique, résultat des échanges nutritifs, n'est employée dans la contraction des muscles qu'autant que cette dernière est appliquée à une fonction mécanique réelle (citation de Wunderlich, *De la température dans les maladies*,

traduction française, 1872, p. 111). Mon savant collègue, M. J. Béclard, a démontré l'exactitude de cette proposition, et il est même allé plus loin. Il a établi, par des expériences faites sur l'homme même, « que la quantité de chaleur développée par la contraction est plus grande quand le muscle exerce une contraction statique, c'est-à-dire non accompagnée d'un travail mécanique *utile* » (*Archives générales de médecine*, 1861, I, p. 277). M. Hirn, de Colmar, et divers autres expérimentateurs ont confirmé ces données. Je n'insiste pas davantage, mais j'ai cru devoir vous rappeler ces faits en quelques mots, pour que vous puissiez bien vous rendre compte du mécanisme principal de la production exagérée de chaleur chez les mammifères strychnisés. Vous avez vu la forme des accès convulsifs du strychnisme ; il y a une analogie considérable, sous ce rapport, entre ces accès et ceux qui ont lieu dans le tétanos généralisé. Dans l'un comme dans l'autre cas, il s'agit de contractions extrêmement violentes, toniques. Dans le tétanos comme dans le strychnisme, les contractions ne produisent, en somme, aucun travail mécanique utile. La chaleur qui est engendrée en même temps que s'opère la contraction des muscles ne disparaît donc pas, mais elle s'accumule, au contraire, dans le corps. La déperdition de calorique augmente bien, il est vrai, pendant les accès de tétanos ou de strychnisme ; les vaisseaux cutanés se dilatent à un certain moment ; les glandes sudoripares sécrètent avec plus d'activité ; mais cette augmentation des pertes de calorique est bien loin de compenser l'accroissement de la production de chaleur, résultant des contractions exagérées et presque incessantes des muscles.

On s'explique ainsi comment le thermomètre, placé dans le rectum d'un malade atteint de tétanos, peut marquer 43°, 44°, jusqu'à 44°,75 C. (température observée dans un cas de tétanos cité par M. Wunderlich), et comment, dans le rectum d'un chien en proie aux convulsions du strychnisme, on peut trouver, au lieu de 39° C. (température normale), 44° C., ainsi que je le disais il n'y a qu'un instant [1].

Il est d'ailleurs facile de démontrer que l'élévation de la température, chez l'homme tétanisé et chez un mammifère strychnisé, doit tenir aux contractions musculaires spasmodiques qui ont lieu dans ces états morbides. On peut, en effet, provoquer une élévation de chaleur tout aussi considérable et presque aussi rapide chez les mammifères en les soumettant à une faradisation faite de telle sorte que l'ensemble des muscles entre en contraction tonique, trépidante, comme dans le strychnisme. Ainsi M. Leyden, dans des expériences faites avec M. Kühne sur des chiens, déterminait chez ces animaux des contractions musculaires généralisées et presque ininterrompues, en plaçant une des électrodes d'un appareil à courants induits, saccadés, sous la peau de la région de la nuque, et l'autre sous la peau de la région lombaire. Il a vu, dans un cas, sous l'influence des contractions ainsi provoquées dans tous les muscles du corps, la température rectale s'élever de 39°,6 C., température initiale, à 44°,8 C. en quelques heures (elle s'était élevée à 43°,6 en une heure et dix minutes). L'animal était alors abso-

1. Chez le chien, auquel je fais allusion ici, la peau était brûlante, et elle était en même temps couverte d'une moiteur très appréciable à la main ; les poils étaient humides.

lument épuisé ; il ne pouvait plus se tenir debout ; sa respiration était haletante : l'état devint progressivement de plus en plus grave, et la mort eut lieu pendant la nuit qui suivit le jour de l'expérience. MM. Billroth et Fick, cités par M. Wunderlich, ont obtenu des effets semblables dans des expériences du même genre [1].

Il est intéressant de rapprocher de ces sortes de faits certaines expériences d'empoisonnement à l'aide de la strychnine, expériences dans lesquelles on voit des mammifères reprendre peu à peu la liberté de leurs mouvements, après avoir traversé une période de strychnisme convulsif d'une durée de plus d'une heure. Ces animaux, chez lesquels la température rectale s'est élevée, pendant la période convulsive, de quatre ou cinq degrés, meurent, le plus souvent, quelques heures après la cessation des convulsions, bien que leur température rectale se soit alors rapidement abaissée jusqu'au degré normal. J'ai cité un fait de ce genre dans mes *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, t. II, p. 675 et suiv.

S'il restait des doutes sur la cause principale de l'élévation de la température dans l'intoxication strychnique, ces doutes seraient dissipés par l'observation des effets de la strychnine chez des animaux curarisés ou chloralisés. Si l'on injecte trois, cinq, dix milligrammes de strychnine, ou même une quantité un peu plus grande, dans le tissu cellulaire d'un chien préalablement curarisé et soumis à

1. M. Ch. Richet a publié, dans ces derniers temps, des faits du même genre, et il a cherché à montrer que, le plus souvent, la mort est due, dans ce cas, à l'élévation thermique considérable, déterminée par les contractions musculaires. Il a constaté que la mort peut être empêchée, si l'on soumet à un refroidissement artificiel suffisant les animaux pendant qu'on les faradise. Il a résumé ses recherches dans la communication qu'il a faite à l'Académie de médecine, le 23 août 1881, sous ce titre : *Des causes de la mort dans le tétanos électrique.*

la respiration artificielle, aucune convulsion ne se manifestera dans les muscles de la vie animale : aussi la température intérieure ne s'élèvera-t-elle pas. Bien au contraire, comme l'a constaté M. Muron, la température du sang de la carotide, dans ces conditions, baisse d'un degré au moins, à un certain moment, pour revenir ensuite assez rapidement au degré que l'on avait constaté avant d'injecter la strychnine. Il est probable que cet abaissement passager de température, ainsi que je l'ai dit dans mes *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, est dû à la contraction de la plupart des artères périphériques qui a lieu, par action réflexe, sous l'influence de l'intoxication strychnique et qui détermine la rentrée brusque d'une grande quantité de sang refroidi dans la circulation (t. II, p. 684, note 2).

L'observation des effets de la strychnine chez des animaux chloralisés est, pour le moins, aussi probante. Si l'on surveille attentivement un chien chez lequel on a fait une injection hypodermique d'une dose mortelle de chlorhydrate de strychnine, et si, tout étant bien préparé d'avance, l'on pratique, dès le début de la première attaque de strychnisme convulsif, une injection intra-veineuse de chloral hydraté, on voit les convulsions s'affaiblir, puis cesser tout à fait lorsque la dose d'hydrate de chloral injectée dans la veine, vers le cœur, est suffisante. Après une injection de trois, quatre ou cinq grammes d'hydrate de chloral [1], suivant la taille et la vigueur de l'animal, une résolution musculaire générale se produit; la respiration spontanée persiste cependant : la réflectivité

1. La solution aqueuse de chloral hydraté que nous employons pour les injections intra-veineuses est titrée à 1 de chloral hydraté pour 4 d'eau.

bulbo-médullaire est assez affaiblie pour que les convulsions du strychnisme ne puissent plus avoir lieu. L'animal, une fois qu'il est profondément engourdi par le chloral, peut rester dans cet état pendant deux ou trois heures; et, en tout cas, il est facile de prolonger la durée de l'engourdissement, en injectant de nouvelles quantités de chloral, lorsqu'il y a tendance au retour des mouvements des diverses parties du corps. On supprime donc ainsi les convulsions du strychnisme, et c'est là ce qui nous intéresse en ce moment. Or, on voit la température intérieure des mammifères soumis à l'influence de fortes doses de strychnine et plongés dans le sommeil chloralique, s'abaisser progressivement, comme si leur sang n'était pas chargé des principes toxiques de ce poison convulsivant. Chez un chien, j'ai vu, dans ces conditions, au bout de trois ou quatre heures, la température rectale s'abaisser de 39° C., degré constaté avant l'expérience, jusqu'à 27° C. : l'abaissement de la température intérieure avait donc été de 12 degrés centigrades.

Les causes principales de l'élévation de la température intérieure chez les animaux strychnisés sont donc bien évidemment la violence, la tenue prolongée et la généralisation des contractions spasmodiques provoquées par mécanisme réflexe dans les muscles de la vie animale. Mais peut-on attribuer exclusivement à cette élévation de température, si considérable dans certains cas, la mort qui a lieu un certain nombre d'heures après la disparition des accès de strychnisme, lorsque la période convulsive a une longue durée? Quoique cette manière de voir, ainsi que je vous l'ai dit, ait été adoptée par des auteurs recommandables, je ne pense pas cependant qu'elle puisse être

admise. Je n'ignore pas que l'hyperthermie observée chez des mammifères, dans de telles conditions, peut bien produire de graves altérations des humeurs et des solides ; mais il est incontestable que ces altérations ne sont pas la seule cause ni même la cause principale de la mort qu'on observe quelques heures après que les accidents convulsifs du strychnisme ont cessé et que la température des parties profondes de l'animal est revenue au degré normal. On voit, en effet, des chiens chez lesquels on a fait une injection hypodermique d'une dose de strychnine dépassant d'un ou deux milligrammes la dose strictement mortelle, et chez lesquels les convulsions ont été empêchées par l'injection intra-veineuse d'une quantité suffisante d'hydrate de chloral, succomber quelques heures après que les effets du chloral se sont dissipés, bien que ces animaux aient paru tout d'abord tendre à recouvrer les caractères de l'état normal. Or, je vous rappelle que, pendant la durée de la chloralisation, la température intérieure de ces animaux strychnisés non seulement ne s'élève pas, mais encore subit un abaissement considérable. Lorsque le sommeil chloralique cesse, la température rectale remonte en général rapidement, en une demi-heure ou une heure, vers le degré normal; puis, quand la mort doit avoir lieu au bout de quelques heures, elle s'abaisse de nouveau progressivement, au fur et à mesure que l'animal s'affaiblit.

Ce n'est donc pas uniquement à l'élévation de la température intérieure qu'il faut attribuer la mort des mammifères, qui succombent au bout d'un temps variable après avoir traversé une période convulsive d'une longue durée et d'une grande violence : l'hyperthermie centrale ne

joue même là, bien certainement, qu'un rôle secondaire et tout au plus adjuvant.

L'étude de l'hyperthermogenèse qui a lieu chez les mammifères empoisonnés par la strychnine, lorsque la période convulsive dure pendant un temps assez long, une ou deux heures par exemple, offre un intérêt évident au point de vue de la pathologie.

Les arguments qui nous ont servi à établir que l'élévation de la température intérieure, pendant la période des convulsions du strychnisme, est due à ces convulsions mêmes, c'est-à-dire aux accès sans cesse répétés de contractions musculaires violentes et toniques, ces arguments, dis-je, ont encore toute leur valeur démonstrative, lorsqu'il s'agit de rechercher la cause de l'augmentation de la chaleur interne chez l'homme atteint de tétanos. C'est bien par le même mécanisme que se produit l'élévation de la température intérieure soit dans le strychnisme convulsif, soit dans le tétanos généralisé. J'ajoute que si nous avons pu prouver que l'élévation considérable de température (de 5 degrés centigrades), qui peut avoir lieu à l'intérieur du corps des animaux strychnisés, n'est pas la principale cause de la mort plus ou moins rapide dans ces conditions, cette démonstration doit nous empêcher d'admettre sans de grandes réserves l'opinion des pathologistes qui attribuent une très grande influence, ou même le rôle prédominant, à cette élévation de la température, dans le mécanisme de la mort des tétaniques chez lesquels on a constaté une température rectale excessive (44°, 44°,75 C.). Il convient pourtant de remarquer que ces températures excessives sont plus élevées relativement que celles qu'on observe chez les chiens, parce que

la température rectale, chez l'homme sain, est, d'un degré et demi au moins, inférieure à celle des chiens.

Les considérations que nous avons exposées nous permettent de comprendre facilement aussi pourquoi, dans l'épilepsie convulsive, la température des parties profondes du corps peut s'élever jusqu'à un degré notablement supérieur au degré normal. Les convulsions de l'épilepsie sont en effet toniques, et elles peuvent être très violentes : les muscles, en se contractant d'une façon spasmodique, n'effectuent évidemment aucun travail mécanique utile, et même le travail mécanique qu'elles accomplissent est presque nul, puisque tout se borne à fixer dans une situation, toujours la même, les segments des membres et les divers os articulés entre eux. Il en est tout autrement dans l'hystérie convulsive. Les convulsions de l'hystérie, au lieu d'être toniques, concentriques, comme celles de l'épilepsie, sont en général cloniques, excentriques. Les divers segments des membres sont agités par de grands mouvements ; le tronc participe fréquemment aux convulsions ; il se meut dans des sens divers, ou bien il se soulève brusquement, en se courbant le plus souvent en arrière, puis retombe après quelques instants dans le repos pour se courber encore dans une sorte de mouvement de projection du bassin. Il n'y a certainement aucun travail mécanique *utile*, résultant de ces divers mouvements convulsifs ; mais cependant les déplacements brusques des segments des membres les uns sur les autres, les mouvements du tronc peuvent être considérés comme constituant en réalité un travail mécanique qui ne peut s'effectuer qu'à la condition de la transformation, et par suite de l'annihilation de la plus grande

partie de la chaleur produite au moment des contractions musculaires des membres, du tronc, etc. C'est ainsi que l'on peut s'expliquer comment les attaques les plus violentes d'hystérie convulsive ne s'accompagnent jamais, ou presque jamais, d'une élévation considérable de la température intérieure.

Dans la forme convulsive de l'urémie, d'après les observations de M. Bourneville, on ne constate pas d'élévation de la température intérieure du corps. Bien que les recherches de M. Bourneville paraissent concluantes, les propositions formulées par l'auteur ne pourront, je crois, être admises comme incontestables, que lorsqu'un plus grand nombre de faits auront été recueillis dans les conditions les plus variées de l'urémie convulsive. On ne doit tenir compte que des faits de ce genre dans lesquels les convulsions épileptiformes offrent une certaine violence : les convulsions faibles ne peuvent donner lieu qu'à une élévation insignifiante de température. D'autre part, il convient de noter que l'intoxication urémique produit un abaissement souvent assez marqué de la température intérieure du corps : pour qu'une observation ait de la valeur, il est donc nécessaire que la température axillaire ou rectale ait été prise avant le début de l'attaque convulsive, car on conçoit qu'une température inférieure à la température normale pourrait indiquer cependant une suractivité de la thermogenèse, si elle était supérieure à celle qu'offrait le malade quelques moments avant le début de l'attaque.

Il ne paraît guère possible qu'une attaque d'éclampsie urémique puisse faire baisser la température centrale du corps, si ce n'est d'une façon très passagère, et dans les

cas seulement où il y aurait, en même temps que de très faibles convulsions des muscles de la vie animale, un spasme énergique de toutes les artères munies d'une tunique contractile. Dans ces cas, en effet, il y aurait rentrée rapide du sang refroidi des capillaires dans les veines et, par leur intermédiaire, dans les poumons et le cœur : d'où refroidissement temporaire de la masse du sang.

Envisagées en elles-mêmes, — il convient d'insister de nouveau sur ce point — les convulsions concentriques et toniques de l'éclampsie urémique déterminent nécessairement une production exagérée de chaleur, comme celles de l'épilepsie. Lorsque cette suractivité de la thermogenèse ne se traduit pas par une élévation du degré de la température rectale, la cause doit en être cherchée soit dans la faiblesse des spasmes musculaires, coïncidant ou non avec une forte contraction des vaisseaux périphériques, soit dans l'influence réfrigérante exercée par l'intoxication urémique.

J'ai hâte, après cette longue digression, de revenir à l'étude de l'action physiologique de la strychnine. Nous avons vu que l'élévation considérable de la température centrale, observée, chez les mammifères strychnisés, dans le cours de la période convulsive, lorsque cette période est d'une longue durée, ne peut pas être considérée comme la cause principale de la mort qui a lieu quelques heures après la cessation des convulsions. Quelle peut donc être la cause véritable de la mort?

On a pensé que les contractions violentes qui se produisent dans tous les muscles du corps pouvaient dé-

terminer secondairement des altérations du sang, ayant pour conséquence une mort plus ou moins rapide. On sait, en effet, que toute contraction est liée à une modification chimique du muscle mis en activité. Les expériences de M. du Bois-Reymond et celles de M. Helmholtz ont prouvé que le muscle, à la suite de contractions tétaniques prolongées, devient acide, et que la quantité des substances solubles dans l'alcool (produits de désassimilation) y est plus abondante que dans l'état normal. Ces substances sont entraînées dans le sang, et elles doivent en modifier plus ou moins profondément la crase normale. On pourrait ajouter que, d'après les recherches de M. Otto Funke et d'autres expérimentateurs, des changements chimiques, plus ou moins analogues, se produisent dans les nerfs et les centres nerveux, et qu'ils doivent avoir une influence du même genre sur la composition du sang.

Il est facile de prouver que ces modifications du sang ne peuvent pas non plus jouer un rôle bien important dans le mécanisme de la mort qui a lieu chez les mammifères strychnisés, quelques heures après une longue et violente période convulsive ; j'invoquerai ici encore l'argument qui m'a servi lorsque je discutais l'influence de l'élévation de la température interne, dans ces mêmes conditions : je veux parler de ce qu'on observe chez les mammifères soumis à la chloralisation (par injection intra-veineuse), après qu'on leur a injecté sous la peau une dose mortelle de chlorhydrate de strychnine. Je vous ai dit que ces animaux n'offrent pas la moindre convulsion des muscles de la vie animale, ni pendant le sommeil chloralique, ni après le réveil, lorsque le sommeil a

duré assez longtemps : cependant, bien qu'ils aient pu se relever et marcher, quand les effets de l'hydrate de chloral ont été tout à fait dissipés, ils meurent, le plus souvent, de la même façon que ceux qui ont été simplement strychnisés et qui, après avoir été en proie à des convulsions violentes et subintrantes pendant plus d'une heure, ont pu aussi se relever, marcher et ont paru d'abord récupérer en partie les caractères de l'état normal. Les modifications chimiques des muscles, des nerfs et du sang, qui prennent naissance sous l'influence des convulsions strychniques, ne peuvent donc pas être la cause véritable de la mort dans les conditions qui nous occupent.

La mort peut être attribuée en partie aux lésions viscérales diverses, plus ou moins graves, que l'on constate chez les mammifères morts dans les conditions susdites, soit qu'ils aient été simplement strychnisés, soit qu'ils aient été, avant ou après l'injection hypodermique d'une forte dose toxique de strychnine, complètement engourdis par des injections intra-veineuses de solution aqueuse de chloral hydraté. On trouve chez ces animaux une congestion souvent très vive de toute l'étendue de la membrane muqueuse gastro-intestinale, parfois même des ecchymoses sous cette membrane muqueuse; et l'on a observé dans certains cas des selles sanguinolentes pendant les quelques heures que la vie a duré à la suite de la période convulsive lorsqu'il y a eu strychnisation simple, ou après la cessation du sommeil chloralique lorsqu'il y a eu intoxication strychnique et chloralisation. Il y a, d'ordinaire, des ecchymoses sous-pleurales, sous-péricardiques et sous-endocardiques, des noyaux d'apo-

plexie pulmonaire; on constate en même temps, et assez fréquemment, des sortes d'infarctus spléniques; en outre, il y a constamment une vive congestion des reins, des centres nerveux et de leurs membranes. Ces diverses lésions prouvent que les différents organes dans lesquels on les constate ont présenté des troubles circulatoires et probablement des perturbations fonctionnelles très considérables, et ces désordres, sans doute, n'ont pas été sans influence sur la terminaison mortelle.

Il faut probablement, parmi ces modifications, donner la première place à celles des centres nerveux. Ce ne sont pas, sans doute, ces lésions relativement grossières qu'avaient décrites M. Jacubowitsch et M. Roudanowsky : on peut se les représenter comme des altérations moléculaires, très délicates, de la substance grise surtout, non reconnaissables par les moyens d'investigation dont nous disposons pour le moment, et l'on peut supposer que, chez les mammifères, ces altérations évoluent encore après la cessation de l'intoxication strychnique, de façon à déterminer la mort dans un délai plus ou moins court. C'est de cette manière seulement que l'on peut, ce semble, expliquer la mort qui survient quelques heures après la cessation du sommeil chloralique, chez un chien strychnisé par une injection de 4 à 5 milligrammes de chlorhydrate de strychnine, bien qu'il n'y ait pas eu de convulsions ni pendant ni après ce sommeil, et bien que la température intérieure, au lieu de s'élever, se soit abaissée considérablement pendant que l'animal était sous l'influence de l'hydrate de chloral.

Je vous ai dit à plusieurs reprises, et je viens de vous

répéter que la chloralisation, par injection intra-veineuse, n'empêche pas la strychnine de déterminer la mort chez les mammifères, lorsque la dose de strychnine injectée dans le tissu cellulaire dépasse notablement la dose strictement mortelle, et nous avons vu comment cette terminaison a lieu dans ce cas. Mais il ne faudrait pas conclure de là que la chloralisation est absolument inutile contre l'intoxication par la strychnine : ce serait là une fâcheuse erreur. On se tromperait tout autant, en refusant toute utilité à la curarisation.

Lorsque la dose de strychnine, absorbée par un mammifère, ne dépasse pas beaucoup la dose mortelle, la curarisation suivie de la respiration artificielle peut empêcher les crises convulsives du strychnisme et s'opposer à l'élévation de température qui résulte de ces crises. Dans ces conditions, on le conçoit, la mort par asphyxie, qui se produit souvent dès les premières crises convulsives chez les animaux simplement strychnisés, ne peut plus avoir lieu. L'état de curarisation ralentissant l'absorption, il est possible aussi que les altérations de la substance grise des centres nerveux, déterminées par la strychnine, soient moins prononcées, quand les animaux sont mis dans cet état ; car il doit y avoir une certaine relation entre la rapidité de l'absorption et la gravité de ces lésions. Mais il n'est pas besoin d'insister pour faire ressortir le danger d'un pareil moyen de traitement. La curarisation, si l'on veut qu'elle soit le plus efficace possible, doit être poussée jusqu'au point où les mouvements des muscles de la vie animale sont abolis et où la respiration cesse. Pour peu que la quantité de curare absorbée soit un peu trop considérable, les animaux

peuvent mourir malgré la respiration artificielle ; si la dose n'est pas fatalement mortelle, elle peut être assez forte encore pour que la curarisation ne se dissipe qu'au bout de plusieurs heures de respiration artificielle. Enfin, même après que les nerfs auront repris leur action sur les muscles, les animaux ne seront pas nécessairement sauvés ; car ils peuvent mourir quelques heures plus tard, des suites des altérations produites par la strychnine dans la substance grise des centres nerveux. Qui oserait, dans un cas d'intoxication strychnique chez l'homme, employer un pareil moyen, si dangereux par lui-même et si incertain dans ses résultats? Je ne parle même pas de la difficulté d'établir la respiration artificielle par l'orifice supérieur du larynx et de la nécessité où l'on serait peut-être de faire la trachéotomie pour pratiquer cette respiration : ce sont là des objections secondaires, si on les compare aux précédentes.

L'emploi des anesthésiques est beaucoup moins périlleux que la curarisation aidée de la respiration artificielle, et il peut, dans certains cas, donner de bons résultats. L'inhalation du chloroforme, de l'éther sulfurique et des autres anesthésiques, lorsqu'elle est poussée jusqu'à un certain degré, diminue suffisamment la réflectivité des parties excito-motrices des centres nerveux pour rendre impossibles les convulsions du strychnisme. On peut donc, au moyen de ces anesthésiques, s'ils sont employés à temps, empêcher l'asphyxie qui est le grand danger des premières crises spasmodiques de l'empoisonnement strychnique. On peut encore, en entretenant pendant longtemps un état de profonde anesthésie, s'opposer aux effets pernicieux du surmenage et de l'hyper-

thermie qui résultent de la répétition incessante des accès convulsifs.

Ce n'est pas en agissant sur les nerfs sensitifs que ces anesthésiques exercent une influence puissante sur les convulsions du strychnisme. Si j'avais le temps de discuter la valeur des arguments qui ont été allégués pour attribuer aux anesthésiques une action élective, pour ainsi dire, sur les fibres nerveuses sensitives, je vous ferais voir que ces arguments sont bien loin d'être péremptoires, et je vous amènerais facilement à conclure avec moi que le chloroforme, l'éther sulfurique, etc., n'agissent pas plus sur les fibres nerveuses sensitives que sur les fibres nerveuses motrices. C'est, en somme, sur les centres nerveux, comme l'ont admis Flourens, Longet et tant d'autres physiologistes, que porte leur action primitive, et c'est par cette action qu'ils déterminent les modifications bien connues de la cérébration, de la sensibilité et de la réflectivité [1] auxquelles ils donnent lieu.

L'inhalation prolongée de l'éther sulfurique, du chloroforme, etc., ne peut pas d'ailleurs empêcher la strychnine de produire, dans la substance grise des centres nerveux, les modifications qu'elle y fait naître très vraisemblablement, modifications qui auront la mort pour conséquence plus ou moins prochaine, lorsque l'on aura

1. Tous les moyens qui abolissent momentanément la réflectivité des centres nerveux enchaînent l'action convulsivante de la strychnine. C'est ainsi que, chez la grenouille, on peut faire cesser complètement les convulsions produites par la strychnine, en plongeant l'animal pendant quelques minutes dans l'eau à 37 ou 38° C. — Si l'on n'a point laissé trop longtemps l'animal dans ce liquide, on voit la motilité et la sensibilité reparaître peu à peu, lorsqu'on l'a remis en contact avec l'air, à la température extérieure. Les mouvements renaissent avec un caractère convulsif bien net, et le tétanos strychnique se rétablit dans toute son intensité, lorsque les fonctions des divers organes, et, en particulier, des centres nerveux, ont repris leur vigueur normale.

cru pouvoir cesser l'administration de ces anesthésiques.

Le chloral hydraté agit sur le strychnisme à peu près comme l'éther sulfurique, le chloroforme, etc. Comme le danger est extrêmemeut pressant, dans un cas d'intoxication strychnique, on doit chercher à faire absorber le chloral avec la plus grande rapidité possible. L'absorption par la membrane muqueuse stomacale est trop lente ; par la membrane muqueuse rectale, elle serait trop lente aussi. Si l'urgence n'est pas extrême, peut-être pourrait-on essayer les injections hypodermiques. Mais, si l'on soupçonne que la quantité de strychnine ingérée est considérable, l'injection intra-veineuse peut seule effectuer la chloralisation avant l'explosion des attaques convulsives.

J'ai déjà montré à mon cours, l'année dernière, les effets de l'injection intra-veineuse de l'hydrate de chloral sur des chiens qui avaient reçu dans le tissu cellulaire sous-cutané une forte dose toxique de chlorhydrate de strychnine ; mais je ne puis me dispenser de vous rendre aussi témoins d'une expérience si intéressante.

Sur ce chien, qui est de taille moyenne, assez vigoureux, je fais une injection hypodermique de quatre milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau distillée. Nous n'attendrons pas le début de convulsions strychniques. Il me suffit de vous dire que, si nous abandonnions maintenant l'animal, il serait pris de spasmes tétaniques dans quelques minutes et succomberait très probablement par asphyxie dès la première ou la seconde crise convulsive. La veine crurale du côté droit[1] a été préalablement préparée et l'on y a

1. Nous pratiquons maintenant les injections intra-veineuses par la veine

introduit une canule à robinet. On va injecter par cette veine, vers le cœur, avec une grande lenteur, du chloral hydraté en solution aqueuse au cinquième. L'animal se débat un peu pendant l'injection. On vient d'injecter trois grammes de chloral. Vous avez vu l'animal s'affaiblir progressivement, sa tête s'étendre passivement sur le cou. La résolution musculaire est maintenant générale. On peut détacher le chien ; il reste, vous le voyez, dans une immobilité complète, à l'exception cependant du thorax, car la respiration spontanée continue. Les paupières sont rapprochées ; lorsqu'on les écarte, on voit que les cornées sont fortement tournées en bas et en dedans, et que les pupilles sont très étroites. Ce sommeil profond va durer longtemps, plus d'une heure, sans doute, et l'on pourra le prolonger par de nouvelles injections intra-veineuses de chloral. La réflectivité des parties excito-motrices des centres nerveux, si elle n'est pas complètement abolie, est réduite à son minimum : avec une dose un peu plus forte, l'abolition serait complète, ou du moins les régions respiratoires de ces centres conserveraient seules leurs fonctions plus ou moins affaiblies. Une dose plus forte encore abolirait ces fonctions elles-mêmes, la respiration s'arrêterait : la mort serait imminente ; la respiration artificielle et la faradisation violente et répétée du tronc de l'animal pourraient seules ramener les mouvements respiratoires spontanés et ranimer la vie, sur le point de s'éteindre.

Examinez ce chien pendant tout le temps que vous allez l'avoir sous les yeux : vous ne verrez pas se pro-

saphène de façon à faire pénétrer les substances dans les veines, le plus loin possible du cœur, ce qui diminue le péril de la possibilité d'une action directe sur l'organe central de la circulation.

duire le moindre spasme convulsif, et nous pourrons empêcher qu'aucune crise se manifeste, en injectant de nouvelles quantités de chloral hydraté, dès que nous verrons l'immobilité de l'animal devenir moins complète. Après trois ou quatre heures de chloralisation, nous laisserons le chien revenir à lui. A ce moment, la strychnine sera peut-être en partie détruite dans les différents points du corps où l'aura conduite la circulation, et en tout cas, elle sera surtout éliminée dans la vessie. Il n'y aura plus de convulsions, et l'animal ne sera plus exposé qu'à un danger : à celui des modifications que la strychnine peut avoir produites dans la substance grise des centres nerveux.

C'est ainsi que les choses se passent toujours, lorsqu'on fait des injections de choral hydraté dans les veines d'un mammifère, après lui avoir injecté une dose toxique, mortelle, d'un sel de strychnine dans le tissu cellulaire. A condition que l'injection intra-veineuse soit pratiquée très rapidement, on peut même attendre, pour la faire, que les premiers spasmes de l'intoxication strychnique se soient manifestés. Dès que la quantité d'hydrate de chloral injecté est suffisante pour produire l'engourdissement chloralique complet, les convulsions, qui ont été en s'affaiblissant au fur et à mesure que l'on continuait les injections, cessent tout à fait, et l'animal se trouve dans l'état où vous voyez ce chien qui vient d'être opéré sous vos yeux.

Mais la chloralisation constitue-t-elle une médication héroïque dans les cas d'intoxication par la strychnine? C'est une question que se sont posée plusieurs expérimentateurs : les résultats auxquels ils sont arrivés laissent encore quelque place au doute. J'ai fait de mon côté

de nombreuses expériences pour me former une opinion personnelle. Lorsque la dose du sel de strychnine, ingérée par un mammifère ou injectée dans son tissu cellulaire, dépasse très notablement la dose strictement mortelle, la chloralisation n'empêche pas l'animal de mourir. Seulement, la mort n'est pas produite par les convulsions des muscles de la vie animale ou par leurs conséquences, puisque l'on peut, dans ces cas-là, à l'aide du chloral hydraté, supprimer absolument toute la période convulsive; elle a lieu soit pendant le sommeil chloralique, soit quelques heures après le réveil, et elle a pour cause, dans ce dernier cas, les modifications que la strychnine a déterminées directememt dans la substance grise des centres nerveux.

Mais l'expérimentation démontre que, lorsque la dose de strychnine absorbée par un mammifère ne dépasse que d'une quantité relativement faible la dose strictement mortelle, la mort peut être réellement empêchée par la chloralisation. Je n'ai pas obtenu, dès mes premiers essais, des résultats décisifs. J'avais vu, dans un bon nombre de cas, des chiens, chez lesquels on avait fait une injection hypodermique de 5 à 6 milligrammes de chlorhydrate ou de sulfate de strychnine, mourir après une chloralisation qui avait supprimé complètement la période de convulsions. Puis d'autres faits étaient venus jeter aussi des doutes dans mon esprit. J'injectais dans le tissu cellulaire d'un chien une dose que de nombreuses expériences antérieures m'avaient fait considérer comme mortelle, par exemple 6 milligrammes de chlorhydrate de strychnine : l'animal était ensuite chloralisé par injections intra-veineuses; il survivait. Deux

ou trois jours après, je pratiquais sur ce même animal une injection hypodermique de 5 milligrammes de sel de strychnine; on ne le chloralisait pas : il était pris, au bout de quelques minutes, de convulsions violentes (moins durables cependant que dans les cas ordinaires); mais il ne mourait pas. Quelques jours plus tard, sur le même chien, j'injectais 8 milligrammes de chlorhydrate de strychnine, c'est-à-dire à peu près le double de la dose strictement mortelle; puis l'animal était chloralisé tout aussitôt par injections intra-veineuses. La mort n'avait pas lieu. Je laissais écouler encore trois ou quatre jours, puis, sans chloraliser le chien, j'injectais dans son tissu cellulaire la même dose (8 milligrammes) de chlorydrate de strychnine : à ma grande surprise, l'animal, après une période de convulsions assez violentes, revenait à l'état normal. Etait-ce là un premier effet d'accoutumance? Je crois maintenant qu'il est impossible d'interpréter ce fait d'une autre manière.

Depuis ces premiers essais, j'ai observé des faits péremptoires. Je ne vous citerai qu'une seule de mes expériences récentes; elle me paraît prouver de la façon la plus nette que la chloralisation peut empêcher la mort, dans certaines conditions d'injection hypodermique de doses de strychnine; non-seulement, comme nous le savons bien, la mort immédiate, c'est-à-dire la mort produite par les convulsions tétaniques; mais même la mort consécutive, celle qui est due à l'action de la strychnine sur les différents viscères et particulièrement sur la substance grise des centres nerveux.

Exp. I. — 8 *octobre*. — Chien d'arrêt, mâtiné. Poids : 10 kilogrammes.

On injecte dans la veine fémorale droite, vers le cœur, avec une grande lenteur, trois grammes d'hydrate de chloral en solution dans quinze grammes d'eau distillée. Cette dose de chloral hydraté détermine un sommeil profond.

On injecte alors, sous la peau du pli de l'aine gauche, sept milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau distillée. L'animal est détaché et enveloppé dans une couverture pour empêcher, autant que possible, le refroidissement auquel donne lieu la chloralisation.

A 2 h. 13 m., c'est-à-dire vingt minutes après l'injection du sel de strychnine, on voit survenir des secousses tétaniques spontanées et violentes. On injecte 0 gr. 75 d'hydrate de chloral dans la veine fémorale; la résolution musculaire devient de nouveau complète.

3 h. 15 m. — Secousses tétaniques spontanées. L'injection de 0 gr. 25 de chloral suffit pour ramener la résolution musculaire.

2 h. 45 m. — Quelques secousses convulsives, qui cessent après l'injection de 0 gr. 50 de chloral.

4 h. 37 m. — Mêmes symptômes; injection de 0 gr. 50 de chloral: même effet.

5 h. 25 m. — Secousses convulsives; injection de 0 gr. 50 de chloral; résolution musculaire complète.

6 h. — Secousses convulsives avec raideur et extension spasmodique des membres. Résolution musculaire après qu'on a injecté un gramme de chloral hydraté.

6 h. 15 m. — Mêmes symptômes, même traitement; même résultat. La respiration se fait bien; la peau de l'animal est chaude; on a soin de le maintenir bien enveloppé dans sa couverture.

7 h. 15 m. — Quelques petites secousses convulsives. L'animal est en partie réveillé. On fait encore une injection d'un gramme de chloral hydraté dans la veine fémorale. Résolution musculaire complète.

9 *octobre*. — 10 heures du matin. L'animal est très bien portant: il est alerte; il vient de manger avec avidité.

2 h. 25 m. — Injection de sept milligrammes de chlorhydrate de strychnine sous la peau de l'aine.

2 h. 35 m. — Convulsions tétaniques qui cessent presque aussitôt, parce qu'on a commencé à injecter du chloral hydraté dans la veine fémorale gauche, dès l'apparition des premiers symptômes de strychnisme. Deux grammes de chloral ont suffi pour déterminer le sommeil et la résolution musculaire.

4 h. 5 m. — Nouvelles convulsions avec raideur des membres :

elles cessent après une injection d'un gramme de chloral hydraté dans la veine.

4 h. 50 m. — Mêmes symptômes convulsifs, qui disparaissent sous l'influence d'une injection intra-veineuse d'un gramme de chloral hydraté.

5 h. 33. — Mêmes phénomènes, un peu moins intenses. Résolution musculaire après injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de chloral.

6 h. 5 m. — Mêmes symptômes; même traitement; même résultat.

6 h. 15 m. — L'animal est chaud; il respire bien. Pour prévenir les secousses qui pourraient survenir, on fait avaler à l'animal un gramme de chloral en solution dans cent grammes d'eau. On quitte le laboratoire après avoir bien enveloppé l'animal dans sa couverture.

10 *octobre*. — L'animal est extrêmement faible; il reste couché et refuse de manger ou de boire. Vers le soir, il prend un peu de lait. Pas le moindre symptôme de strychnisme.

11 *octobre*. — L'animal est toujours faible; il ne se lève pas de lui-même. Il mange un peu dans l'après-midi.

12 *octobre*. — Le chien se lève spontanément; il est caressant; il mange bien. Il ne paraît souffrir que des plaies faites aux cuisses pour la chloralisation par injections intra-veineuses.

13 *octobre*. — L'animal mange très bien; il marche difficilement, à cause des plaies des cuisses.

A 1 h. 45 m., injection de sept milligrammes de chlorhydrate de strychnine sous la peau du flanc droit.

1 h. 55 m. — Attaque violente de strychnisme convulsif avec raideur des membres, du cou, etc., et avec arrêt de la respiration. Cette attaque est suivie de secousses convulsives qui vont en s'affaiblissant; il n'y a plus de mouvements respiratoires apparents.

A 2 h., détente générale des muscles; l'animal est mort.

Le chien soumis à cette expérience a supporté à deux reprises, grâce à la chloralisation par injections intra-veineuses, une dose de 7 milligrammes de chlorhydrate de strychnine, absorbée par le tissu cellulaire sous-cutané. Or, quatre jours après la seconde tentative d'intoxication strychnique, l'animal étant revenu à peu près à l'état normal, la même dose de chlorhydrate de strychnine, injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané, a

produit la mort dès les premières crises convulsives. Le chloral avait donc bien, lors des premières injections de chlorhydrate de strychnine, empêché l'animal de mourir. Je répète que, si la dose du sel de strychnine avait été plus forte, si l'on avait fait absorber, par exemple, la première fois 9 à 10 milligrammes de ce sel par injection hypodermique, le chien eût succombé malgré les injections intra-veineuses de chloral hydraté, soit pendant le sommeil chloralique lui-même, soit quelques heures après le réveil. Mais il n'en est pas moins vrai que, dans certaines conditions de doses de strychnine, le chloral peut rendre les plus grands services.

Malheureusement, la nécessité où l'on se trouverait, en présence d'un cas d'intoxication strychnique chez l'homme, d'obtenir en quelques instants un profond sommeil chloralique, obligerait à recourir aux injections intra-veineuses de chloral, et l'on sait que ces injections peuvent faire courir par elles-mêmes un danger sérieux. On le sait par les expériences faites sur les animaux. D'autre part, on a observé à Paris, à la suite de la chloralisation pratiquée sur l'homme par injections intra-veineuses, de graves accidents que l'on a attribués, non sans raison, à ces injections : il y a même eu un cas de mort, observé en Belgique par MM. Deneffe et Van Netter, et qui a eu évidemment pour cause la chloralisation ainsi faite chez un sujet atteint de cataracte. On avait voulu déterminer une résolution musculaire et une anesthésie complètes préalables, pour faciliter l'opération. 6 grammes de chloral hydraté avaient été injectés peu à peu, lentement, par la veine médiane basilique gauche, en cinq minutes et quarante-cinq secondes. On com-

mença l'opération trois minutes et demie après l'injection. L'œil droit fut opéré le premier. Une minute après le début de l'opération, au moment où l'on allait opérer l'œil gauche, on constata un arrêt de la respiration et de la circulation. Tous les moyens employés pour ranimer les mouvements du cœur et de la respiration furent inutiles; la mort était réelle [1].

Toutefois, malgré les dangers inhérents à la chloralisation par injections intra-veineuses, on serait autorisé, je crois, à employer cette médication chez l'homme, dans un cas où l'on saurait pertinemment qu'une dose mortelle de strychnine a été absorbée, car ce serait à peu près la seule ressource sur laquelle on pourrait sérieusement compter. Peut-être, pourtant, pourrait-on essayer les inhalations de chloroforme ou d'éther sulfurique; mais, comme je vous l'ai dit, la difficulté d'entretenir ainsi l'anesthésie pendant un temps assez long pour que toute crainte d'asphyxie par spasmes tétaniques de l'appareil respiratoire soit dissipée, rend ce moyen bien incertain.

On a conseillé aussi l'emploi de bromure de potassium; on a même allégué des cas où cette médication avait paru efficace [2]. En réalité, le bromure de potassium ne peut rendre aucun service dans les cas où une dose mortelle de strychnine a été ingérée. Il faudrait faire absorber une quantité de bromure suffisante pour réduire la réflectivité de la moelle et du bulbe rachidien à son minimum. Or,

1. Peu de temps après que l'on a constaté ce fait si malheureux, un autre cas de mort, dû aux injections intra-veineuses de chloral, a été observé à Bordeaux.

2. On peut citer, par exemple, un cas intéressant d'empoisonnement par la strychnine, dans lequel le docteur Gillepsie a fait usage de bromure de potassium à haute dose (voir l'analyse de ce fait dans l'*Union médicale*, 18 mars 1871).

le temps manquerait pour obtenir un pareil résultat par ingestion intra-stomacale de bromure de potassium, et, d'autre part, si on l'obtenait, le danger qu'on ferait ainsi courir au patient serait presque aussi grand que celui de l'intoxication strychnique elle-même.

On a parlé encore de l'opium comme d'un moyen utile dans les cas d'empoisonnement par la strychnine. Je doute fort que ce médicament, malgré sa puissance d'action, puisse avoir une réelle efficacité dans les cas où de fortes doses de strychnine ont été absorbées.

On a préconisé l'extrait de fèves de Calabar et l'ésérine pour le traitement de l'intoxication strychnique. Malgré les succès attribués à cette médication, par M. Watson, par M. Keyworth et par d'autres médecins, j'ose dire que l'on ne devrait pas trop compter sur l'efficacité de la fève de Calabar dans les cas d'empoisonnement par de fortes doses de strychnine.

On a enfin essayé l'iode, le chlore, l'atropine, la conicine, etc., dans l'empoisonnement par la strychnine; mais les résultats n'ont pas été bien satisfaisants.

En somme, dans les cas d'intoxication par de fortes doses, sûrement mortelles, de strychnine, je répète que les seuls moyens dans lesquels on puisse avoir quelque confiance sont : les inhalations de substances anesthésiques, telles que le chloroforme, l'éther sulfurique, etc., et le chloral, en injections intra-veineuses.

Avant de terminer cette leçon, je veux vous dire quelques mots d'une expérience que nous avons faite récemment et dont le résultat, bien que prévu, offre cependant un certain intérêt, parce que d'autres expérimentateurs

n'ont pas pu l'obtenir dans des recherches du même genre. Lorsqu'on introduit de la strychnine ou un sel de cet alcaloïde dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans l'estomac d'un animal, il est évident que l'action caractéristique de la strychnine sur les centres nerveux ne peut s'exercer qu'à la condition que la substance toxique soit transportée par la circulation jusqu'à ces centres. Le sang, pendant la période d'intoxication, contient donc de la strychnine; mais, quelle que soit la quantité de cette substance toxique injectée sous la peau ou ingérée dans la cavité stomacale, le sang n'en contient, pendant toute cette période, qu'une quantité infinitésimale. Si l'on recueille tout le sang d'un chien qui vient de mourir à la suite d'une crise convulsive de strychnisme; si l'on fait subir à ce sang les traitements chimiques nécessaires pour recueillir et concentrer toute la quantité de l'alcaloïde toxique qu'il renferme, on en retire à peine assez pour déterminer des accidents convulsifs, en injectant sous la peau d'une grenouille toute la substance présumée active qu'on a ainsi obtenue. Je sais bien que M. Jolyet, opérant sur une grenouille empoisonnée par de la strychnine, et recueillant à l'aide d'une seringue de Pravaz une partie de son sang, a pu faire naître des accidents convulsifs chez une autre grenouille, par l'injection de ce sang dans l'appareil circulatoire de ce dernier animal. Bien que ces accidents aient été faibles, il est clair que le sang de la grenouille empoisonnée contenait une dose de strychnine pouvant produire des phénomènes d'intoxication sur un autre animal de même espèce [1]. Mais il faut dire que,

1. La dose de strychnine suffisante pour déterminer des accidents convulsifs chez les grenouilles est extrêmement faible. Nous avons confirmé

chez la grenouille, il peut se faire sans doute, dans le sang, une accumulation relativement plus grande des substances toxiques que dans le sang des mammifères, parce que l'élimination par les émonctoires de l'économie se produit vraisemblablement avec moins d'activité chez les batraciens. Chez les mammifères, le résultat est bien tel que je viens de le dire. Il ne viendra certes à la pensée de personne de tirer de cette expérience la conclusion que la strychnine absorbée dans le tissu cellulaire sous-cutané, ou par la membrane muqueuse stomacale, ne pénètre pas dans le sang, et que ce n'est pas ce liquide qui entraîne le poison dans toutes les parties du corps. Une pareille idée s'évanouirait d'ailleurs aussitôt en présence du résultat expérimental dont je veux vous parler. Il s'agit de l'intoxication d'un chien dont on a mis l'appareil circulatoire en communication avec les vaisseaux d'un autre chien, dans le tissu cellulaire duquel une injection de chlorhydrate de strychnine a été pratiquée.

Exp. II. — Deux chiens de même taille et de même poids (13 kil. 500 gr.) sont attachés sur une même table, la tête de l'un aussi près que possible de celle de l'autre.

Sur l'un des chiens, que nous désignerons par le n° 1, on a tout préparé pour la respiration artificielle.

On a disposé d'avance un conduit en caoutchouc, long de 0 m. 10, d'un diamètre intérieur de quatre millimètres environ, à chaque extrémité duquel on a fixé un petit tube de verre offrant

sur ce point les données établies déjà par d'autres expérimentateurs. Nous avons vu, pendant l'été, l'injection hypodermique de 1/40 de milligramme de chlorhydrate de strychnine produire des convulsions chez des grenouilles vertes de moyenne taille; quelquefois même, l'intoxication, dans ces conditions, a été assez forte pour amener une résolution musculaire générale, après une période convulsive assez courte. M. Brown-Séquard a vu des convulsions chez des grenouilles qui n'avaient absorbé qu'un dix-millième de grain de strychnine (environ la 200e partie d'un milligramme).

une petite gorge à chacun de ses bouts. L'ensemble du conduit (tube en caoutchouc et tubes en verre) a une longueur de 0 m. 16.

Le bout libre d'un des tubes est fixé dans la carotide gauche du chien n° 1 ; il est dirigé vers le cœur. Le bout libre de l'autre tube en verre, en rapport avec l'autre extrémité du conduit en caoutchouc, est fixé dans la veine jugulaire droite du chien n° 2; il est dirigé aussi vers le cœur. Une serre-fine est placée sur chacun de ces vaisseaux, entre le cœur et le tube en verre.

Un second conduit en caoutchouc, pourvu de deux tubes en verre comme le premier, et long de 0 m. 23, sert à mettre en communication l'artère fémorale droite du chien n° 2 avec la veine fémorale gauche du chien n° 1, un des tubes de verre étant fixé dans l'artère et dirigé vers le cœur, tandis que l'autre est fixé dans la veine du chien n° 1 et dirigé pareillement vers le cœur. On place aussi des serres-fines sur les deux vaisseaux, entre le point où s'arrête le tube de verre et la racine du membre.

A 3 h. 30 m., on injecte, sous la peau du pli de l'aine droite du chien n° 1, six milligrammes de chlorhydrate de strychine en solution dans une faible quantité d'eau distillée.

3 h. 34 m. — Le chien n° 1 a des secousses convulsives, quand on frappe sur la table sur laquelle sont fixés les deux animaux. Le chien n° 2 reste immobile au même moment.

On enlève les serres-fines posées sur les vaisseaux. La circulation s'établit immédiatement à travers les conduits de caoutchouc, comme on le reconnaît en examinant les tubes de verre qui terminent les deux bouts de chacun des conduits.

3 h. 40 m. — Secousses convulsives, accompagnées d'un peu de raideur des membres, chez le chien n° 1 ; ces secousses n'ont lieu que lorsqu'elles sont provoquées soit par un coup frappé sur la table, soit par une excitation directe quelconque du corps de l'animal. Rien de semblable chez le chien n° 2. A ce monent, le sang de l'artère carotide du chien n° 1 est devenu noirâtre (de rouge vif qu'il était auparavant). Quelques instants plus tard, accès spontané de strychnisme, convulsif, avec raideur des membres, chez le chien n° 1. Cet accès est suivi de plusieurs secousses convulsives. On commence à pratiquer la respiration artificielle.

3 h. 45 m. — Accès convulsif violent, provoqué par un choc sur la table, chez le chien n° 1. Le sang artériel devient noir. Il se produit, en même temps, des secousses convulsives avec raideur peu durable des membres, chez le chien n° 2 (c'est-à-dire chez celui qui n'a pas subi l'injection hypodermique de strychnine). Quand l'accès est passé, on voit le sang redevenir rouge dans le tube de verre fixé dans la carotide du chien n° 1.

3 h. 48 m. — Des secousses convulsives avec raideur tétanique des membres surviennent spontanément chez le chien n° 2.

3 h. 53 m. — Convulsion tétanique chez le chien n° 1 ; arrêt momentané du cœur, de la respiration; sang très noir. Le cœur recommence à battre, mais très lentement. Le sang passe mal, lentement, dans le tube de verre fixé dans la veine jugulaire du chien n° 2. On comprime de temps en temps le tube en caoutchouc pour chasser le sang de la carotide du chien n° 1 dans la veine jugulaire du chien n° 2. Peu à peu, les mouvements du cœur du chien n° 1 deviennent plus énergiques, plus fréquents, et l'on voit du sang rouge passer de la carotide du chien n° 1 dans la veine jugulaire du chien n° 2.

4 h. 5 m. — Circulation interrompue dans le tube de verre fixé dans la veine jugulaire du chien n° 2 et dans le tube de verre fixé dans la veine crurale du chien n° 1.

On enlève les conduits en caoutchouc avec les tubes de vérre qui les terminent, et l'on place des serres-fines sur chaque bout central des quatre vaisseaux utilisés pour l'expérience.

4 h. 25 m. — Il n'y a pas eu de mouvements convulsifs spontanés chez l'un ou l'autre des deux chiens depuis vingt-cinq minutes. On frappe sur la table; on provoque ainsi des secousses convulsives peu intenses chez les deux chiens.

Les conduits nettoyés sont remis en place, comme au commencement de l'expérience. Le chien n° 1 paraît revenu de la strychnisation, du moins en grande partie.

4 h. 34 m. — On injecte de nouveau six milligrammes de chlorhydrate de strychnine dans le tissu cellulaire sous-cutané du chien n° 1. On enlève les serres-fines posées sur les vaisseaux, de façon à rétablir la commmunication circulatoire entre les deux chiens.

4 h. 45 m. — Violent accès spontané de strychnisme convulsif chez le chien n° 1. On recommence à pratiquer la respiration artificielle chez cet animal.

4 h. 55 m. — Attaque spontanée de strychnisme convulsif chez le chien n° 2. Cette attaque est forte, et la circulation se rétablit avec peine.

5 h. 5 m. — Seconde attaque spontanée et très violente de convulsions tétaniques chez le chien n° 2. Mort à la suite de cette attaque, malgré les tentatives de respiration artificielle, faites à l'aide de compressions méthodiques du thorax.

5 h. 11 m. — Le chien n° 1 n'a pas eu de nouvelle attaque complète avec raideur des membres. Petites convulsions, fréquentes, avec arrêt passager de la respiration et des battements du cœur. On

continue sans interruption la respiration artificielle. Les battements de cœur s'affaiblissent progressivement. La mort ne tarde pas à avoir lieu, sans avoir été précédée immédiatement par des secousses convulsives.

Examen nécroscopique. — On a trouvé chez les deux chiens une assez forte congestion du péricarde viscéral. Il y a des ecchymoses sous-endocardiques dans le ventricule gauche; elles sont plus prononcées chez le chien n° 1 que chez le chien n° 2. Les oreillettes offrent une couleur lie de vin, même dans l'épaisseur de leurs parois.

Foie. — Congestionné chez les deux chiens.

Pancréas. — Très congestionné chez les deux chiens.

Intestin. — Ecchymose sous-muqueuse, longue de deux centimètres, dans le bout inférieur de l'intestin grêle du chien n° 1.

Reins. — Congestionnés chez les deux chiens.

Rate. — Petite chez les deux animaux. Noyau de congestion, d'un volume de deux centimètres cubes environ, chez le chien n° 2.

Poumons. — Congestion très étendue dans un des lobes d'un des poumons du chien n° 2.

Sang. — Beaucoup plus noir chez le chien n° 2 que chez le chien n° 1.

Dans cette expérience, on avait mis en communication l'appareil circulatoire de deux chiens, de telle sorte que le sang de l'un de ces animaux devait traverser les vaisseaux et le cœur de l'autre animal, pendant que le sang de celui-ci traversait les vaisseaux et le cœur de celui-là. A deux reprises, on a injecté 6 milligrammes de chlorhydrate de strychnine dans le tissu cellulaire sous-cutané du même chien. Chaque fois, on a vu des secousses convulsives se produire non seulement chez ce chien, mais encore chez l'autre, qui n'avait pas reçu d'injection de la substance toxique. Et même, c'est ce dernier chien qui, à la suite de la seconde injection faite sur le chien directement empoisonné, est mort le premier, asphyxié par un violent accès convulsif. La strychnine, quel que soit le lieu où elle est absorbée, est donc entraînée par le sang, et, bien qu'elle soit en quantité infinitésimale dans ce

liquide, elle va peu à peu modifier la substance grise des centres nerveux cérébro-spinaux. Lorsque la modification atteint un certain degré, l'imminence convulsive existe, et les spasmes tétaniques, provoqués soit par des excitations venues de l'extérieur soit par des incitations venues de l'intérieur même du corps, ne tardent pas à se manifester.

DOUZIÈME LEÇON

STRYCHNINE (*Suite*)

Action de la strychnine sur l'homme, à dose thérapeutique dans les cas de paralysie (hémiplégie, paralysie, etc.) : — cette action, dans certaines conditions, porte d'abord sur les parties des centres nerveux en rapport avec les membres paralysés. — Valeur thérapeutique de l'emploi de la strychnine dans les cas de paralysie d'origine centrale, et dans ceux d'origine extra-centrale; dans les cas d'affections paralytiques de l'appareil visuel; dans la chorée; dans la paralysie agitante. — Influence de la strychnine sur l'affaiblissement des sphincters. — Influence sur l'asthme. — Influence sur l'atonie stomacale, sur la paralysie intestinale, sur la paralysie vésicale. — Influence sur l'anémie.
Action de la strychnine sur les invertébrés.
De la *Brucine*. — Action physiologique de ce poison. — C'est la brucine qui forme le principal agent toxique dans le *hoàng-nàn*.
Du *m'boundou*. — Expériences sur des grenouilles. — Le m'boundou semble agir plus énergiquement sur le bulbe rachidien que sur la moelle épinière. — Cependant, le seul agent convulsivant contenu dans ce poison serait la strychnine.
De la *picrotoxine*. — Effets convulsivants de ce poison. — Action sur les grenouilles. — Action sur les mammifères. — La picrotoxine paraît agir, d'une façon tout à fait prédominante, parfois exclusive, sur le bulbe rachidien. — Essais thérapeutiques. — Venin de la salamandre terrestre.

Les études faites sur le mécanisme de l'action physiologique de la strychnine devaient naturellement conduire à essayer l'emploi de cette substance dans le traitement des maladies du système nerveux. C'est d'abord dans des cas de paralysies que l'on a institué des essais de ce genre. On avait pensé que, chez des malades atteints d'hémiplégie ou de paraplégie, la strychnine pourrait peut-être,

en produisant une exaltation des propriétés de la substance grise des centres nerveux, favoriser le retour du mouvement dans les parties paralysées.

Dans le cours des essais thérapeutiques faits au moyen de la noix vomique ou de la strychnine, on constata une particularité intéressante et sur laquelle j'appelle votre attention. En prescrivant ces substances à doses progressivement croissantes, on arrivait, au bout d'un certain nombre de jours, à déterminer l'apparition de raideurs spasmodiques, premières manifestations de l'action convulsivante de la strychnine. Or, chez les hémiplégiques, c'était seulement dans les membres du côté paralysé que se montraient tout d'abord ces raideurs. Cette remarque a été faite, je crois, pour la première fois, par le professeur Fouquier, et, depuis lors, on a eu souvent l'occasion d'en vérifier l'exactitude. Il en est, du reste, de même, chez les paraplégiques soumis à cette médication : les membres inférieurs offrent seuls des spasmes convulsifs, lorsqu'on a atteint une certaine dose, en augmentant chaque jour la quantité prescrite d'une préparation de noix vomique ou d'un sel de strychnine.

Cette particularité a pu être facilement expliquée à l'aide des données que nous fournit la physiologie des centres nerveux. Voyons en premier lieu ce qui concerne l'influence de la strychnine dans le cas de paraplégie. Il convient d'établir avant tout que le phénomène dont je viens de vous parler ne s'observe pas indistinctement dans tous les cas de paraplégie. Il ne se produit que lorsqu'il y a persistance de mouvements réflexes dans les membres paralysés et surtout dans les cas où ces mouvements sont exagérés. La strychnine ne provoque pas de raideurs

spasmodiques de ces membres, lorsque toute action réflexe y est abolie.

Quand les mouvements réflexes se produisent avec une certaine force dans les membres inférieurs d'un malade atteint de paraplégie, il est clair que la cause de la paralysie siège au-dessus du renflement dorso-lombaire de la moelle épinière, et que la substance grise de ce renflement, restée intacte et ayant conservé ses aptitudes fonctionnelles, n'est plus en pleine communication avec les parties supérieures des centres nerveux. Or, dans de telles conditions, l'excitabilité réflexe de cette substance grise subit une exaltation plus ou moins prononcée. Il se produit là le même phénomène que celui qui se manifeste chez un animal dont la moelle épinière a été sectionnée vers le milieu ou la partie postérieure de la région dorsale. Cette lésion a pour conséquence, ainsi que vous le savez, une exaltation de la réflectivité de la région lombaire de la moelle, et les mouvements réflexes sont provoqués bien plus facilement et avec plus d'intensité dans les membres postérieurs que chez un animal non opéré [1].

Si l'on prescrit une certaine dose d'extrait de voix vomique ou d'un sel de strychnine à un malade atteint de paraplégie dans les conditions que je viens d'indiquer, la

1. Cette exaltation de la réflectivité dans le renflement crural de la moelle épinière, après section transversale de ce centre nerveux à une distance plus ou moins grande au-dessus de ce renflement, ne peut pas être attribuée à la dilatation paralytique des vaisseaux et à la congestion concomitante qui se produisent à un certain degré dans les parties inférieures de la moelle, après cette opération. Outre les raisonnements que l'on pourrait opposer à cette hypothèse, il y a un argument expérimental qui lui ôte toute consistance : c'est que cette exaltation se produit chez la grenouille, même après la section transversale complète du corps tout entier, un peu en arrière du niveau de l'origine des nerfs brachiaux, c'est-à-dire après cessation brusque de toute circulation dans le tronçon postérieur du corps.

substance convulsivante sera mise par la circulation en rapport avec les éléments de la substance grise de la moelle épinière, aussi bien au-dessous du point sur lequel agit directement la cause de la paraplégie qu'au-dessus de ce point. Mais comme, chez ce malade, la substance grise de la moelle, ainsi que nous venons de le rappeler, est plus excitable dans la région dorso-lombaire que dans les parties dorsales supérieures et dans la partie cervicale, on conçoit que l'éréthisme strychnique sera plus facilement déterminé dans la première région que dans les autres. En augmentant progressivement la dose prescrite de la substance toxique, il arrivera donc un jour où des accidents convulsifs plus ou moins marqués se déclareront dans les membres inférieurs, alors qu'aucune manifestation de ce genre n'aura lieu dans les parties supérieures du corps. S'il s'agissait d'un cas d'hémiparaplégie, et si l'un des membres inférieurs offrait des mouvements réflexes exagérés, ce serait dans ce membre que se montreraient les premières raideurs convulsives.

On peut réaliser expérimentalement sur des animaux les conditions dans lesquelles ces phénomènes s'observent chez l'homme. Pour cela, il suffit, sur une grenouille, de couper transversalement la moelle épinière un peu en arrière du niveau de l'origine des nerfs des bras, ou bien de n'en couper qu'une moitié latérale à ce même niveau. Qu'on injecte alors une faible quantité d'une solution d'un sel de strychnine sous la peau d'un des avant-bras, on verra, au bout de trois ou quatre minutes, des convulsions éclater d'abord soit dans les deux membres postérieurs, si la moelle est coupée transversalement, soit dans le membre postérieur du côté de l'hémisection transversale;

les autres membres n'offriront des spasmes convulsifs que quelques instants plus tard.

J'ai fait aussi des expériences du même genre sur des chiens. La moelle épinière était coupée transversalement en avant de la partie moyenne de la région dorsale; puis, quelques heures après cette opération, ou le lendemain, on injectait sous la peau d'une des régions axillaires 3 ou 4 milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse. Les résultats n'ont pas été très nets; j'ai vu bien clairement, dans quelques cas, les convulsions se produire en même temps dans les membres postérieurs et dans les membres antérieurs; mais je n'ai point vu les spasmes convulsifs se déclarer d'abord dans les membres postérieurs. Il est vrai que, chez ces chiens opérés, les membres postérieurs n'offraient pas une exagération bien reconnaissable des mouvements réflexes.

Des expériences analogues avaient été faites par MM. S. Mayer et Schiff : ils avaient constaté que, dans ces conditions, les convulsions se montraient d'abord dans les membres antérieurs, et ils avaient conclu que la strychnine agit sur la moelle allongée avant de modifier l'excitabilité de la moelle épinière. M. Freusberg, qui cite ces auteurs, a reconnu que les faits se passent comme ils le disent, lorsque la strychnine est administrée peu de temps après la section de la moelle épinière; il en est tout autrement si, après avoir fait sur un chien une section transversale de la moelle au niveau de la partie postérieure de la région dorsale, on laisse s'écouler un temps suffisant pour que le segment lombaire de ce centre nerveux revienne à l'état normal : les convulsions se produisent simultanément dans les quatre membres. Une particularité intéressante et assez

difficile à expliquer, c'est que les spasmes convulsifs apparaîtraient d'abord dans les membres postérieurs, si l'on a coupé un des nerfs sciatiques après avoir sectionné la moelle épinière (*Revue des sciences méd.*, t. VII, 467). Il convient toutefois de rappeler ici que la section d'un nerf sciatique, pratiquée chez un animal sain, détermine un certain degré d'augmentation de réflectivité dans le segment crural de la moelle. Je ne doute pas d'ailleurs que, dans des conditions bien normales d'expérimentation, l'absorption de la strychnine ne produise, chez un chien dont la moelle est coupée depuis un certain nombre d'heures dans la région dorsale, les mêmes résultats que chez la grenouille, c'est-à-dire l'apparition des convulsions dans les membres postérieurs avant qu'elles ne se montrent dans les membres antérieurs.

C'est par une explication toute semblable à celle que nous avons donnée à propos de la paraplégie qu'on peut se rendre compte de ce qu'on observe chez les hémiplégiques soumis à la médication strychnique. Chez ces malades, la moitié latérale de la moelle épinière du côté opposé au siège de la lésion encéphalique présente un certain degré d'exaltation de son excitabilité réflexe [1]. La strychnine agira donc plus rapidement sur cette moitié de

1. Cette exagération ne se montre pas d'ordinaire dans les premiers moments qui suivent l'attaque d'apoplexie. Il y a alors, au contraire, une dépression considérable de la réflectivité médullaire et il est impossible pendant les premières heures, parfois pendant quelques jours, de provoquer des mouvements réflexes bien manifestes par le pincement de la peau des membres ou, pour les membres inférieurs, par le chatouillement de la plante des pieds. Cette *stupeur médullaire* est plus ou moins marquée, plus ou moins durable, suivant les cas. C'est seulement lorsqu'elle s'est dissipée, que l'on constate une augmentation de la réflectivité de la moelle, augmentation qui se traduit par la facilité avec laquelle on provoque les mouvements réflexes, par l'exagération plus ou moins nette des réflexes tendineux, des réflexes vaso-moteurs, etc.

la moelle épinière que sur l'autre, et, par conséquent, sous l'influence d'une certaine dose de strychnine ou de noix vomique, des raideurs convulsives pourront se manifester dans les membres du côté paralysé, tandis que les membres du côté opposé seront encore entièrement dans l'état normal.

La strychnine peut-elle d'ailleurs exercer une action thérapeutique utile dans les cas de paralysie dépendant d'une lésion soit de l'encéphale, soit de la moelle épinière? Évidemment, cette substance ne peut avoir aucune influence curative sur la lésion qui produit la paralysie (hémorrhagie cérébrale, ramollissement, tumeurs du cerveau, tumeurs intra-rachidiennes, myélite aiguë ou chronique, etc.) ; mais on a pu penser que, chez les malades auxquels on la prescrit, elle pourrait favoriser le retour du mouvement dans les parties paralysées. Eh bien ! je n'hésite pas à le dire, rien ne démontre que la strychnine puisse produire un effet de cette sorte, et, théoriquement même, il serait difficile d'imaginer comment elle pourrait agir dans ce sens. S'il s'agit d'un cas de paralysie due, par exemple, à une compression de la moelle épinière vers le milieu de la région dorsale de la colonne vertébrale, la strychnine pourra bien exalter la réflectivité du renflement dorso-lombaire de la moelle ; mais quel bénéfice le malade en tirera-t-il? Ce qu'il faudrait obtenir, c'est un rétablissement progressif des communications physiologiques interrompues entre les parties inférieures et les parties supérieures de la moelle épinière, et il est clair que la strychnine n'y peut rien. Elle doit être tout aussi impuissante dans les autres cas de paraplégie et dans tous les cas d'hémiplégie. Tout au plus pourrait-on supposer

qu'elle peut relever l'influence trophique, plus ou moins déprimée, que l'axe bulbo-spinal exerce sur les parties paralysées, et retarder ou arrêter le travail de lente atrophie qui s'opère dans ces parties. Mais ce serait là une hypothèse bien hasardée; d'autant plus que la strychnine, au début de son action, détermine, par voie réflexe, une constriction de la plupart des vaisseaux périphériques, de telle sorte que l'emploi de cette substance semble devoir plutôt entraver momentanément la nutrition intime des différents tissus (cutané, musculaire, etc.) que la favoriser. Il est vrai que les vaisseaux périphériques peuvent se dilater ensuite, secondairement; mais on ne saurait trouver là un argument valable en faveur de l'hypothèse en question. La dilatation vasculaire s'observe surtout bien nettement dans les centres nerveux des animaux empoisonnés par la strychnine. C'est une raison sérieuse pour ne pas trop insister sur l'essai thérapeutique de la strychnine, surtout dans les cas d'hémiplégie où l'on peut soupçonner que la paralysie est due à une hémorrhagie cérébrale. Dans ces cas, il existe une tendance réelle à de nouvelles hémorrhagies encéphaliques, et l'on peut faire courir les plus grands dangers aux malades qu'on soumettrait à l'action prolongée de doses assez élevées de strychnine.

En un mot, le traitement, par la strychnine, des paralysies d'origine centrale, ne me semble pas de nature à fournir des résultats bien satisfaisants. Quant au traitement, par la même médication, des paralysies d'origine périphérique, il me paraît tout à fait irrationnel. On a prétendu, il est vrai, qu'on avait obtenu d'heureux effets de l'emploi de la strychnine administrée par voie ender-

mique ou par la méthode hypodermique, dans des cas de paralysie faciale, dite rhumatismale, ou dans des cas de paralysie soit du nerf oculo-moteur commun, soit du nerf oculo-moteur externe. Mais que peut la strychnine dans des cas de ce genre ? La paralysie faciale, dite rhumatismale, est due vraisemblablement à une compression du nerf facial dans l'aqueduc de Fallope : ce nerf et les muscles qu'il anime subissent des altérations tout à fait semblables à celles que détermine la section des troncs nerveux, dans ces cordons et dans les muscles qu'ils innervent.

La strychnine ne peut évidemment avoir aucune influence sur ces processus morbides, car elle ne peut agir, aux doses où on la prescrit, que sur les centres nerveux, et l'état de la réflectivité de ces centres ne peut modifier en rien le travail d'atrophie qui s'opère, après la section ou l'écrasement d'un nerf, dans les fibres de la partie périphérique de ce nerf et dans les faisceaux musculaires primitifs en relation avec ses fibres. Lorsque la paralysie faciale, dite rhumatismale, tend vers la guérison, il se fait une régénération des fibres nerveuses de la partie périphérique du nerf et des faisceaux musculaires primitifs correspondants. La partie périphérique du nerf est entrée alors en communication avec la partie centrale de ce même nerf et, par son intermédiaire, avec le bulbe rachidien : le noyau d'origine du nerf facial exerce de nouveau son influence trophique sur toute l'étendue de ce nerf jusqu'à ses extrémités terminales. La strychnine peut-elle être utile dans cette période de la maladie ? Peut-elle exalter l'activité trophique de la substance grise bulbo-médullaire, en général, et du noyau

d'origine du nerf facial en particulier? Peut-elle hâter ainsi la régénération de la partie périphérique du nerf facial, comme celle des muscles animés par ce nerf, et rendre la guérison plus rapide? J'ai déjà dit que l'influence de la strychnine sur l'activité trophique des centres nerveux est tout à fait hypothétique, et, par conséquent, nous devons laisser les questions précédentes sans réponses précises [1].

On a conseillé l'emploi de la strychnine pour le traitement de l'amblyopie ou même de l'amaurose. Je n'ai pas besoin d'ajouter qu'il ne s'agit que des cas où ces états morbides ne dépendent pas d'une lésion anatomique évidente, telle que la névrite optique, l'atrophie des papilles des nerfs optiques, les hémorrhagies rétro-rétiniennes, la rétinite, etc. Si la cécité ou l'amblyopie ne dépendent ni de ces lésions ni de lésions des bandelettes optiques, des corps genouillés, des tubercules quadrijumeaux, etc., si, en un mot, elles ne se rattachent à aucune altération bien manifeste de l'une ou l'autre des parties du système nerveux qui concourent à la constitution de l'appareil de la vision, la strychnine est peut-être utile en stimulant l'activité des éléments anatomiques soit de la rétine, soit de la substance grise des centres

1. La strychnine peut rendre des services dans certains cas de dépression des propriétés physiologiques, et, par suite, du fonctionnement de la substance grise de la moelle épinière. Ainsi, par exemple, il m'a semblé que la strychnine avait hâté le retour des forces dans plusieurs cas où l'emploi du bromure de potassium à haute dose (10 grammes) avait déterminé au bout de quelques jours, par suite de l'action dépressive puissante qu'exerce ce sel sur l'activité de la substance grise de la moelle épinière, un affaiblissement tel que les malades non seulement ne pouvaient pas se tenir debout, mais même ne pouvaient point rester assis sur leur lit, qu'ils avaient de l'incontinence nocturne d'urine, etc.

nerveux. Mais c'est encore là une pure hypothèse, en faveur de laquelle on ne peut invoquer aucune des données que nous a fournies l'étude de l'action physiologique de la strychnine : c'est la clinique seule, dans l'état actuel de nos connaissances, qui peut nous éclairer sur les avantages réels que peut offrir l'emploi de la strychnine dans ces cas.

La strychnine peut être essayée dans les cas où un affaiblissement plus ou moins marqué de l'accommodation oculaire peut être attribué à une parésie du muscle ciliaire, car il est possible que cette parésie tienne à une dépression de l'activité du centre nerveux par la médiation duquel se font les mouvements réflexes de ce muscle.

Au premier abord, il semble aussi que l'essai de la strychnine soit légitime dans les cas de mydriase sans lésion manifeste des diverses parties de l'œil. Mais la mydriase peut avoir pour cause soit un affaiblissement des fonctions des fibres fournies à l'iris par le nerf oculo-moteur commun, soit une excitation de celles que l'iris reçoit du sympathique cervical. Or la strychnine, qui serait peut-être utile dans le premier cas, augmenterait au contraire probablement le mal dans le second cas; car la strychnine détermine un certain degré de mydriase du moins quand elle est absorbée, soit par la membrane muqueuse du canal digestif, soit par le tissu cellulaire sous-cutané. On ne doit donc pas s'attendre à voir la strychnine réussir dans tous les cas de mydriase de cause nerveuse, si tant est qu'elle réussisse quelquefois.

On a encore préconisé l'emploi de la noix vomique ou de la strychnine contre la chorée. Il y eut une époque où

que dans les cas où des malades soumis à de fortes doses de bromure de potassium sont tombés dans un état de prostration plus ou moins profonde. La strychnine peut rendre encore des services dans le cas de relâchement de certains sphincters, tels que le sphincter anal et le sphincter vésical, et dans le cas de paralysie vésicale ou de paralysie intestinale : elle ne sera d'ailleurs utile que lorsque cette faiblesse des sphincters ou cette paralysie des parois soit de la vessie, soit de l'intestin, sera due à une lésion des centres nerveux, lésion qui aura rendu plus ou moins impuissante l'action réflexe continue dont dépend le *tonus* de ces sphincters ou qui aura aboli les excitations fonctionnelles de la tunique musculaire de ces parois.

M. Von Kelp a essayé les injections sous-cutanées de nitrate de strychnine dans le traitement de l'incontinence nocturne d'urine. Il attribue la guérison de deux petites filles atteintes de cette affection à l'emploi de ce moyen. Peut-être peut-on concevoir quelques doutes sur la valeur de ces faits, lorsqu'on voit que, chez l'une des petites filles, la guérison n'a été obtenue qu'au bout de trois mois et demi, et que chez l'autre il a fallu continuer le traitement pendant deux ans. Bien que les injections aient été, de temps à autre, interrompues pendant plusieurs jours, la lenteur de l'amélioration observée ne permet guère de croire qu'elles aient eu une influence favorable sur la marche naturelle de l'affection.

Il se pourrait que la strychnine ou la noix vomique eût, dans certains cas d'anémie, une influence favorable en renforçant l'activité de la substance grise de l'isthme

de l'encéphale et de la moelle épinière, et en agissant ainsi, d'une façon indirecte, sur le fonctionnement des organes hémoplastiques. Mais c'est encore là une hypothèse dont la valeur ne peut être démontrée que par l'observation clinique. J'ai fait quelques essais dans cette direction, tantôt ne donnant pendant un certain temps à des malades anémiques ou chloro-anémiques, que de la strychnine; tantôt les soumettant à un traitement mixte comprenant les ferrugineux, le quinquina, les bains sulfureux ou l'hydrothérapie et la strychnine : jusqu'ici, je n'ai pas obtenu de résultats qui puissent faire croire à une réelle efficacité de la strychnine dans ces sortes de cas.

La noix vomique est encore employée dans le traitement de l'asthme, et elle a paru donner de bons résultats lorsque les accidents de l'asthme ne sont pas liés à une affection du cœur. Il est possible que le médicament agisse, dans ce cas, en tendant à ramener au degré normal, par mécanisme réflexe, le *tonus* affaibli des fibres musculaires bronchiques; mais toute affirmation catégorique sur ce point serait assurément téméraire.

Je ne parle pas de l'emploi de la strychnine dans d'autres affections, dans certains cas de dyspepsie, par exemple, parce que l'efficacité de cette médication n'est pas absolument prouvée et que d'ailleurs, même en admettant cette efficacité, le mode d'action de la strychnine, dans ces cas, ne trouverait pas facilement son explication dans les données de la physiologie expérimentale. Ces données ne pourraient fournir des éléments d'interpré-

tation que pour les cas où l'on serait en droit d'attribuer la dyspepsie à une parésie de la tunique musculaire de l'estomac. Or, je puis dire, après avoir prescrit bien souvent la strychnine ou la noix vomique pour traiter cette variété de troubles fonctionnels de l'estomac, que ces substances ne produisent, dans ces conditions, que des effets assez douteux.

S'il était prouvé que l'on peut, chez l'homme, à l'aide de la strychnine, déterminer un resserrement de la rate, comme on le fait si nettement chez le chien, et si, d'autre part, on était autorisé à penser qu'un tel resserrement pût avoir une influence médicatrice sur certains états morbides dans le cours desquels la rate offre une augmentation de volume plus ou moins considérable, comme cela a lieu, par exemple, dans l'intoxication palustre, dans la fièvre typhoïde, etc., on serait autorisé à prescrire la strychnine ou la noix vomique, comme moyen adjuvant, dans le traitement de ces maladies.

Quelle que soit la maladie dans le traitement de laquelle on veuille employer la strychnine, en se fondant sur l'action qu'exerce cette substance sur l'axe bulbo-spinal, il conviendra, en général, de la prescrire à doses progressivement croissantes, jusqu'à production d'effets nettement reconnaissables, indiquant une augmentation de la reflectivité des centres nerveux. Il s'agit ici d'un médicament qui ne séjourne pas longtemps dans l'économie, et l'on ne doit pas craindre de voir se produire des accidents sérieux par suite de l'accumulation de cette substance lorsqu'on a soin de procéder avec prudence

dans la progression quotidienne des doses. Je dis qu'il est nécessaire de porter ces doses jusqu'à la quantité pouvant amener une exaltation manifeste de l'activité réflexe de la moelle épinière et de l'isthme de l'encéphale, parce que rien ne prouve que des doses inférieures à cette quantité puissent déterminer un effet thérapeutique quelconque. On pourrait prescrire pendant plusieurs mois deux ou trois milligrammes de strychnine à un homme adulte, sans produire le moindre éréthisme des propriétés de la substance grise des centres bulbo-médullaires [1].

Lorsqu'on administre la strychnine par la méthode endermique, ou à l'aide d'injections hypodermiques, il est d'usage de faire absorber cette substance par une région de la peau ou du tissu cellulaire voisine de l'organe dont les fonctions sont en souffrance. C'est ainsi qu'on pratique les injections hypodermiques, en avant de l'oreille sur le trajet du nerf facial, quand il s'agit d'une paralysie de ce nerf; près de l'œil, lorsqu'on veut traiter un affaiblissement de la vue ou une parésie du muscle ciliaire, etc. J'ai déjà dit ce que je pense de l'emploi de la médication strychnique, dans ces différents cas; je n'y veux pas revenir et ne veux parler ici

1. Cette manière de voir sur les doses de strychnine qu'il convient d'administrer, pour obtenir une action thérapeutique, me paraît aujourd'hui (1882) trop absolue. J'estime qu'il faut prescrire des doses progressivement croissantes ; mais je ne crois plus qu'une quantité de strychnine, insuffisante pour produire de légers spasmes musculaires, soit tout à fait impuissante : il est impossible effectivement qu'elle ne détermine pas, dès qu'elle n'est plus infinitésimale, un léger degré d'augmentation de l'excitabilité de la substance grise bulbo-médullaire. Cet effet, quelque faible qu'il soit, et bien qu'il puisse ne pas être directement reconnaissable, peut n'être pas inutile dans le traitement de certaines maladies, lorsqu'il se repète chaque jour, pendant des semaines.

que de l'utilité de l'introduction de la strychnine dans les tissus au voisinage de l'organe sur lequel on se propose d'agir. Il me semble que, dans la plupart des cas, ce procédé n'offre aucun avantage. Le fonctionnement de muscles affaiblis ne peut être modifié, au moyen de la strychnine, que par suite de l'influence exercée par cet agent sur les centres nerveux; à la condition, bien entendu, que les nerfs qui mettent en rapport ces centres et les muscles débilités aient conservé leur structure et leurs propriétés normales. Or, rien ne prouve qu'une injection de strychnine, pratiquée près de l'œil, dans l'intention de ramener à l'état normal le fonctionnement du muscle ciliaire, puisse agir plus promptement ou plus facilement, soit sur l'axe bulbo-spinal, soit même sur le ganglion ophthalmique, que si elle avait été faite dans une autre région quelconque du corps. Ce que je dis là de ce cas particulier s'applique à tous les autres cas dans lesquels on prescrit la médication strychnique locale. Le même doute peut être aussi soulevé lorsqu'il s'agit d'injections sous-cutanées, pratiquées près de l'œil dans l'intention d'agir sur la rétine. J'ajoute que, malgré les faits allégués par divers auteurs, il est loin d'être démontré que la strychnine puisse exercer une influence quelconque sur cette membrane.

M. Nagel et, après lui, M. J.-J. Chisolm, ont prétendu que la strychnine, en injections hypodermiques, peut exercer une influence favorable sur l'atrophie de la choroïde et sur l'atrophie des nerfs optiques. M. Chisolm aurait obtenu de bons effets par l'emploi de ces injections de sulfate de strychnine dans des cas d'héméralopie, d'amblyopie, d'amaurose par intoxication de tabac. La

part due à l'action de la strychnine, dans les résultats observés, est, pour le moins, difficile à établir.

M. V. Hippel a été conduit par des expériences faites sur lui-même à admettre que la strychnine augmente l'acuité visuelle, surtout pour le bleu, qu'elle agrandit le champ visuel et qu'elle recule le point le plus éloigné de la vision distincte. M. H. Cohn a constaté aussi que l'acuité visuelle est accrue par les injections sous-cutanées de strychnine et que le champ visuel est élargi pour le bleu, mais non pour le blanc. Il conclut d'ailleurs, de la comparaison des différents faits rapportés par les auteurs et de ceux qu'il a observés lui-même, que la strychnine n'a pas d'action curative dans les cas d'atrophie des nerfs optiques.

Les observations de ces auteurs, relatives à l'influence de la strychnine sur l'acuité de la vue et sur l'étendue du champ visuel, prouvent-elles que cette substance agit sur la rétine? Il me semble que l'on peut en douter sans risquer d'être accusé d'un pyrrhonisme outré. L'analogie de la structure de la rétine avec celle de la substance grise des centres nerveux permet bien de supposer que la strychnine peut exalter l'activité fonctionnelle des éléments de cette membrane; mais il ne suffit pas que le fait soit possible; il faut démontrer d'une façon péremptoire qu'il se produit réellement : or cette démonstration, il faut bien le dire, n'a point encore été donnée.

La strychnine n'agit pas seulement sur les vertébrés : elle exerce encore une influence toxique sur les invertébrés. Ainsi elle détermine, chez les mollusques gastéropodes, un état convulsif assez bien caractérisé, qui a été

étudié avec soin par M. Éd. Heckel [1]. J'avais vu autrefois que l'escargot (Helix pomatia) oppose une résistance assez grande à l'action de la strychnine, et j'avais même vu des animaux de ce genre n'éprouver aucun effet toxique après l'introduction de 10 centigrammes de strychnine, soit dans leurs tissus, soit dans leur cavité pulmonaire. M. Éd. Heckel a fait très justement remarquer le peu de solubilité de la strychnine, ce qui ne permet pas d'évaluer la quantité de l'alcaloïde absorbée dans ces conditions. Il s'est servi, dans ses expériences, du sulfate ou de l'oxalate de strychnine. A la dose de 1 centigramme, ces sels empoisonnent les individus du genre *Helix aspersa*. Les animaux se retirent dans leur coquille, où ils restent plusieurs jours. A la dose de 2 centigrammes et demi, ces mollusques meurent en 5 ou 6 minutes, au milieu de symptômes tétaniques. Les *Zonites* et les *Helix pomatia* résistent à 4 centigrammes 1/2 de sel soluble de strychnine. Ils n'ont eu des convulsions tétaniques qu'après avoir reçu dans leurs tissus un peu plus de 5 centigrammes d'un sel de cette sorte, et ils sont morts en 4 ou 5 minutes. On voit qu'en réalité les mollusques gastéropodes sont bien moins sensibles à l'action des sels solubles de strychnine que les mammifères, puisque des escargots du poids de 8 à 9 grammes (la coquille déduite) n'ont pas été tués par 4 centigrammes 1/2 de ces sels, tandis qu'un chien de 10 à 12 kilogrammes peut être tué par 4 à 5 milligrammes de chlorhydrate de strychnine.

1. Édouard Heckel, *Rôle des alcaloïdes toxiques dans les végétaux; action de la strychnine sur les mollusques gastéropodes* (*Revue scientifique*, 12 juillet, 1879, p. 38 et suiv.).

Les écrevisses subissent l'influence des sels de strychnine ; mais ils ne produisent pas d'ordinaire chez ces animaux des effets convulsivants bien nets. L'injection de 1 milligramme de chlorhydrate de strychnine (en solution dans 2 centigrammes 1/2 d'eau), faite dans les tissus au moyen d'une seringue de Pravaz dont la canule est introduite entre le premier et le deuxième anneau de l'abdomen, détermine presque aussitôt un peu d'agitation des membres, des pattes natatoires, du flabellum et des mâchoires : en moins de cinq secondes, l'animal devient immobile, paralysé. L'agitation de la première période n'a offert aucun caractère de ressemblance avec les phénomènes tétaniques du strychnisme observé chez les vertébrés. En diminuant encore la quantité de sel injectée, on espérait obtenir des phénomènes de ce genre ; mais les seules différences constatées ont consisté en une durée un peu plus longue de la période d'agitation. Un deux centième de milligramme n'a produit qu'un affaiblissement très passager ; une dose trois fois plus forte a déterminé, au bout d'une demi-minute, sur cette même écrevisse, une immobilité presque absolue ; les pinces et les membres ne présentaient pas cependant une paralysie tout à fait complète. Il a semblé, dans ce dernier cas, à deux ou trois reprises, que si l'on frappait fortement la table sur laquelle était posée l'écrevisse paralysée, la face abdominale du corps en haut, on provoquait un très léger mouvement tonique d'une des pinces. Ces écrevisses, même celles sur lesquelles on avait fait une injection de 2 milligrammes de chlorhydrate de strychnine dans les tissus de l'abdomen, ont toutes repris leur motilité normale, après avoir été mises dans l'eau courante,

Le retour des mouvements a eu lieu en un temps variant de quelques minutes à une heure.

Brucine.

A côté de la strychnine, nous devons placer une autre substance convulsivante, extraite des mêmes plantes. C'est la *brucine*, alcaloïde plus soluble que la strychnine, et formant, comme celle-ci, avec divers acides, des sels cristallisables et solubles.

La brucine se trouve en plus grande quantité que la strychnine dans certaines plantes de la famille des loganiacées, qui fournissent des extraits convulsivants. C'est ce qui a lieu pour l'écorce d'une liane provenant des montagnes du Laos et que M. Pierre, directeur du jardin botanique de Saïgon, a désignée sous le nom de *Strychnos gautheriana*. M. Baillon la rapporte au *Strychnos javanica*. Suivant M. Planchon et d'autres botanistes, il y aurait tout au moins de l'analogie entre cette écorce et la fausse angusture. C'est cette écorce pulvérisée que l'on nomme le *Hoàng-nàn*. Cette poudre grossière, d'après M. Lesserteur, contiendrait 2 gr. 70 de brucine sur 100 gr. et seulement des traces de strychnine [1] : ce sont les résultats obtenus par M. Castaing, pharmacien de la marine.

Le hoàng-nàn a été étudié en France, au point de vue physiologique, par divers expérimentateurs, entre autres

1. *Archives de méd. navale*, 1880. Courte analyse in *Journal de thérapeutique*, 1880, t. VII, p. 111.

par MM. Rabuteau et Pietri [1], par M. Livon [2], par M. Galippe [3], par M. Larès Baralt [4]. Ses effets toxiques sont très analogues, sinon tout à fait semblables à ceux que produit la brucine.

La brucine exerce sur les animaux une action très analogue à celle de la strychnine, mais moins énergique. Elle serait douze fois moins active que la strychnine, d'après Magendie, et vingt fois, d'après M. Andral. Suivant M. F. A. Falck (de Marburg), le nitrate de brucine aurait une énergie toxique 38 fois et 1/3 moins grande que celle du nitrate de strychnine.

Il est certain que les phénomènes convulsifs auxquels donne lieu la brucine sont un peu plus lents à apparaître que dans les cas d'intoxication par la strychnine. J'ai confirmé sur ce point, par mes propres expériences, les observations faites par différents physiologistes.

La brucine agit toutefois avec une grande énergie et une assez grande rapidité. Si l'on introduit de la brucine pure sous la peau d'un membre, chez une grenouille, on voit les premiers accidents convulsifs se montrer au bout de huit, dix, quinze minutes. Si l'on a introduit sous la peau du sulfate ou du chlorhydrate de brucine, les premières convulsions se manifestent au bout de trois à cinq minutes ; le tétanisme n'est complet qu'après dix, quinze ou vingt minutes. Ces observations ont été faites en injectant sous la peau un milligramme d'un des sels de brucine en dissolution dans l'eau distillée.

1. Société de biologie, 22 juin 1878.
2. *Marseille médical*, 20 juillet 1877. Courte analyse in *Bulletin de thérapeutique*, 15 août 1878.
3. *Note sur l'action physiologique du Hoàng-nàn* (*Journal des connais. méd.*, 1881).
4. *Du Hoàng-nàn et de son emploi contre la lèpre* (Thèse de Paris, 1880).

Les convulsions de l'intoxication par la brucine, étudiées chez la grenouille, offrent, comme je l'ai dit, une grande analogie avec celles du strychnisme : l'analogie ne va pas d'ailleurs jusqu'à l'identité. Les premiers spasmes sont souvent moins tétaniques que dans le strychnisme. On voit parfois, au début des accidents, les deux membres postérieurs s'agiter l'un après l'autre, ou s'écarter l'un de l'autre convulsivement, au lieu de se rapprocher plus ou moins complètement, comme dans les premiers accès de tétanos strychnique. Un peu plus tard, les convulsions du brucisme ne diffèrent plus nettement de celles du strychnisme. Les grenouilles empoisonnées par la brucine offrent alors des accès convulsifs coup sur coup, séparés par une détente incomplète des muscles contracturés : l'attaque constituée par ces accès subintrants est suivie d'une période plus ou moins courte de relâchement musculaire, pendant laquelle l'animal reste d'ordinaire en résolution, sans ramener ses membres à l'attitude normale. Les attaques se reproduisent après des intervalles variables ; elles deviennent, au bout d'un certain temps, de plus en plus faibles, et la grenouille finit, comme dans le strychnisme, par tomber dans un état permanent de résolution, avec suspension complète des mouvements respiratoires et persistance des mouvements du cœur. Cet état de résolution se produit plus ou moins rapidement suivant la dose de brucine : si la dose est forte, la période convulsive est extrêmement courte, et au bout de quelques minutes la grenouille est déjà en complète résolution. La période de résolution dure un, deux, trois jours ou plus longtemps encore, et, lorsqu'on a pris les précautions convenables (maintien

de l'animal dans une atmosphère froide et humide, lavage de son corps tous les jours), on voit la grenouille sortir de cette sorte de léthargie, présenter de nouveau des convulsions et revenir à l'état normal, après plusieurs jours de cette phase convulsive de retour. La peau des grenouilles prend une teinte beaucoup moins foncée que dans l'état normal, ou même très claire, à la fin de la période initiale des convulsions.

J'ai répété, pour la brucine, la plupart des expériences que nous avons passées en revue dans notre étude de l'action physiologique de la strychnine, et, d'une façon générale, j'ai obtenu les mêmes résultats. C'est ainsi, en particulier, que les nerfs examinés sur des grenouilles empoisonnées par des doses considérables de brucine offrent une diminution ou même une abolition complète de leur action sur les muscles, tandis que ceux-ci, explorés comme les nerfs au moyen de courants continus ou saccadés, ont conservé toute leur contractilité. D'autre part, si l'on coupe la moelle épinière à trois ou quatre millimètres en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, sur une grenouille que l'on soumet ensuite à l'action toxique de la brucine, on voit les convulsions tétaniques produites par cette substance se montrer dans les membres postérieurs, en même temps que dans la tête, les yeux et les membres antérieurs. Il m'a même semblé, dans quelques expériences, que les spasmes convulsifs se produisaient dans les membres postérieurs plusieurs instants avant d'avoir lieu dans les parties antérieures du corps.

Des recherches nouvelles ont été faites, dans ces derniers temps, sur l'action physiologique de la brucine.

M. Monnier, professeur de chimie à l'Université de Genève, a communiqué à la Société de chimie de cette ville des expériences qui démontrent que la brucine agit d'une façon différente sur la grenouille verte et sur la grenouille rousse [1]. Il avait observé que le chlorhydrate de strychnine agit sur la grenouille verte en paralysant les nerfs moteurs, tandis que ce même sel produit sur la grenouille rousse des effets convulsivants.

M. L. Wintzenried, à l'instigation de M. le Dr Prevost et sous sa direction, a entrepris une série de recherches sur cet alcaloïde, et il a consigné dans sa dissertation inaugurale les résultats qu'il a obtenus [2]. C'est à cette thèse que j'ai emprunté l'indication du travail de M. Monnier. D'après les renseignements bibliographiques réunis par M. Wintzenried, l'action paralysante de la brucine sur les nerfs de la grenouille aurait été signalée d'abord par von Wittich, puis plus tard par M. Liedtke (1876), qui avait fait ses expériences sous la direction de ce physiologiste ; cette action aurait été reconnue aussi par M. Robins (1879) et par M. Lautenbach (1879).

M. Wintzenried a constaté, comme M. Monnier, que la brucine produit dès le début chez la grenouille verte une paralysie des nerfs moteurs, tandis qu'elle détermine chez la grenouille rousse des convulsions analogues à celles de la strychnine : d'après ses expériences, cette différence ne se montrerait pas seulement lorsque l'on fait usage du chlorhydrate de brucine, comme l'avait cru M. Monnier, mais aussi quand on emploie les

1. *Archives des sciences physiques et naturelles*, t. V.
2. Lucien Wintzenried, *Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique de la brucine*. Genève, 1882.

autres sels solubles de brucine et la brucine elle-même.

M. Wintzenried rappelle que des différences plus ou moins considérables ont déjà été observées entre l'action de certaines autres substances toxiques sur les grenouilles vertes et celle qu'elles exercent sur les grenouilles rousses. Ainsi, j'avais fait voir que les poisons du cœur agissent plus énergiquement sur les grenouilles rousses que sur les grenouilles vertes; M. Prevost avait noté qu'il en est de même pour la vératrine, et M. Schmiedeberg était arrivé aux mêmes résultats par rapport aux effets de la caféine. MM. Hartnack et H. Meyer ont constaté que la pilocarpine paralyse les nerfs moteurs de la grenouille rousse, tandis qu'elle produit une action tétanisante sur la grenouille verte. On voit que, dans toutes ces circonstances, les grenouilles rousses semblent être plus sensibles à l'influence des agents toxiques dont il s'agit que les grenouilles vertes. Mais MM. Hartnack et Meyer ont constaté que la pyridine agit plus énergiquement sur les grenouilles vertes que sur les grenouilles rousses; elle détermine rapidement chez les premières des convulsions tétaniques et ne les provoque, chez les autres, que beaucoup plus lentement; de plus, chez celles-ci, elles ressembleraient plutôt à celles que fait naître la picrotoxine qu'à celles du strychnisme.

L'action des sels solubles de brucine et de la brucine sur les grenouilles vertes offrirait, d'après la description qu'en donne M. Wintzenried, une grande analogie avec celle qu'exerce le curare; chez la grenouille rousse, les effets seraient à peu près semblables à ceux de la strychnine et des sels de cet alcaloïde. Cet expérimentateur a observé que les grenouilles vertes, sous la peau des-

quelles on a injecté une petite quantité d'un sel soluble de brucine, s'engourdissent progressivement, sans présenter de convulsions : au début de l'intoxication, il y a seulement une augmentation légère et peu durable de l'excitabilité réflexe. Dès que l'animal est paralysé, en résolution musculaire, on peut se convaincre que les nerfs moteurs des membres ont perdu leur action sur les muscles auxquels ils se rendent. Il suffit de l'injection sous-cutanée de 2 milligrammes d'un sel soluble de brucine pour obtenir ce résultat.

Une expérience intéressante de M. Wintzenried nous apprend que la brucine tend pourtant à déterminer aussi des effets convulsivants chez la grenouille verte; mais ces effets ne peuvent pas se manifester, parce que l'action paralysante de cette substance prend les devants et s'oppose, par suite, à la production des convulsions. M. Wintzenried lie toute la partie postérieure du tronc, à l'exception des nerfs sciatiques, sur une grenouille verte, pour interrompre toute circulation dans les membres postérieurs; puis il injecte 3 milligrammes de chlorhydrate de brucine sous la peau du dos. — Au bout d'une vingtaine de minutes, les muscles de la partie antérieure du corps sont en pleine résolution paralytique, tandis que le train postérieur offre des accès de vrai tétanos chaque fois qu'on touche la peau. Trois quarts d'heure plus tard, ces phénomènes tétaniques ont cessé. On met à découvert le nerf sciatique d'un côté; il agit encore énergiquement sur les muscles correspondants lorsqu'on l'excite à l'aide d'un courant faradique. Il est impossible, au contraire, de provoquer la moindre contraction des muscles de l'avant-bras en faradisant le nerf correspondant mis à nu.

Les expériences de M. Wintzenried font voir que chez la grenouille rousse, comme on le savait déjà, les effets de la brucine, sauf la moindre énergie d'action, sont très comparables à ceux de la strychnine. Une forte dose de brucine peut produire aussi la résolution paralytique après une période plus ou moins courte de convulsions, et dans ce cas on constate, de même que chez les grenouilles empoisonnées par de hautes doses de strychnine, une abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles.

J'ai pu facilement m'assurer de l'exactitude des faits publiés par MM. Prevost et Wintzenried. Les expériences de contrôle, que j'ai instituées, ont été faites en employant soit de la brucine pure, soit du chlorhydrate de brucine.

J'ai introduit une faible dose de brucine pulvérulente et sèche sous la peau de plusieurs grenouilles vertes, et sur d'autres j'ai pratiqué, à la région jambière d'un des membres postérieurs, une injection hypodermique de 1 à 2 milligrammes de chlorhydrate de brucine. Chaque fois, on faisait la même expérience sur un même nombre de grenouilles rousses. Or j'ai constaté que les grenouilles vertes s'engourdissent pen à peu, sur place, sans présenter des mouvements spasmodiques. Au bout de quelques minutes, elles sont immobiles, et on peut les renverser sur le dos sans qu'elles fassent le moindre effort pour se retourner sur le ventre.

Quant aux grenouilles rousses, elles offrent une exaltation bien manifeste de l'exaltabilité réflexe médullaire, au bout de quelques minutes. Cette exaltation augmente progressivement, et huit, dix ou douze minutes après

l'introduction de la brucine sous la peau, des accès de convulsions se déclarent, souvent aussi violents que ceux du strychnisme ; ils ont d'ailleurs les mêmes caractères, et leur forme varie de la même manière chez les mâles et chez les femelles.

C'est donc bien une sorte d'effet curariforme que l'on observe chez les grenouilles vertes, soumises à l'influence toxique de la brucine ou de ses sels : l'analogie se complète par un caractère mis en saillie par MM. Prevost et Wintzenried, à savoir l'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles de la vie animale. Mais il m'a paru, dans toutes mes expériences, qu'à ces effets analogues à ceux du curare se mêlent des symptômes spasmodiques plus marqués que ceux qui se produisent sous l'influence de ce dernier poison. Cela était surtout évident lorsque l'intoxication était produite à l'aide de la brucine en poudre. Dans ces conditions, les grenouilles vertes sont déjà incapables de locomotion au bout de 5 à 6 minutes après l'introduction d'une petite quantité d'alcaloïde sous la peau du dos ; cinq minutes plus tard, il y a immobilité complète de l'animal, et, si on le renverse sur le dos, les membres postérieurs demeurent inertes : en outre, ces membres ne répondent plus par aucun mouvement réflexe aux excitations qu'on leur fait subir. Mais à ce moment, chaque fois qu'on touche les orteils ou un point quelconque des téguments d'un des membres postérieurs, il se produit aussitôt un mouvement brusque d'occlusion des paupières et en même temps des contractions spasmodiques des muscles des bras et de la partie antérieure de l'abdomen, contractions qui peuvent se répéter une ou deux fois de suite sans nouvelles exci-

tations. En même temps, il se fait un brusque mouvement de l'appareil hyoïdien. Dans une de mes expériences, il en était encore de même 45 minutes après l'introduction du poison sous la peau; mais les mouvements spasmodiques s'étaient affaiblis progressivement. Ces mouvements ont cessé un quart d'heure plus tard. Le cœur sanguin battait alors très régulièrement et sans notable ralentissement; les cœurs lymphatiques étaient immobiles. Les nerfs sciatiques, excités à l'aide d'une pince de Pulvermacher, ne provoquaient plus aucun mouvement des muscles correspondants, tandis que la même excitation, portant au travers de la peau sur les muscles de la cuisse, de la jambe ou du pied, y produisait de vives contractions.

Les phénomènes de l'intoxication ont été les mêmes, lorsque l'on pratiquait une injection de 2 milligrammes de chlorhydrate de brucine, en solution aqueuse concentrée, sous la peau du dos; seulement les mouvements spasmodiques ont été un peu moins durables. Ces mouvements existaient bien nettement cependant et se produisaient, même sans excitation expérimentale, soit dans l'appareil hyoïdien, soit dans les musclesdes bras et avant-bras. Ils avaient lieu constamment, lorsqu'on touchait un point quelconque de la surface du corps. Les mouvements des muscles hyoïdiens se montraient principalement dans les muscles sus-hyoïdiens, et il s'agissait souvent d'esquisses de vrais mouvements respiratoires, car il y avait en même temps des mouvements des orifices des narines. Chez les grenouilles empoisonnées à l'aide du chlorhydrate de brucine, on pouvait s'assurer aussi, au bout de 30 à 40 minutes, que les nerfs sciatiques avaient

perdu toute action sur les muscles correspondants, tandis que ces muscles avaient conservé leur contractilité. J'ai même constaté de la façon la plus nette que, à un moment où l'excitation des nerfs sciatiques ne déterminait plus la moindre contraction des muscles des régions jambières et pédieuses, le simple contact de la peau des membres postérieurs provoquait aussitôt un mouvement de contraction des muscles sus-hyoïdiens.

La résistance de l'appareil hyoïdien à l'action de la brucine n'a rien qui puisse nous surprendre, car il en est de même chez les grenouilles empoisonnées par la strychnine ou par les sels de cet alcaloïde : toutefois le fait que nous venons de mentionner offre un intérêt particulier, parce qu'il nous montre les nerfs qui se distribuent aux muscles hyoïdiens conservant encore leur influence sur ces muscles, à un moment où les nerfs sciatiques ont perdu toute action musculo-motrice.

MM. Prevost et Wintzenried ont constaté déjà la conservation de la sensibilité dans les membres paralysés, l'abolition des mouvements des cœurs lymphatiques à un certain moment de l'intoxication et enfin la faible action de la brucine sur le cœur sanguin. Sur tous ces points, nous n'avons fait que confirmer leurs observations. Les mouvements du cœur sanguin, d'après ces auteurs, peuvent se ralentir sous l'influence de l'empoisonnement par la brucine. Je n'ai pas fait de recherches spéciales sur ce point. J'ai constaté seulement, sans mettre le cœur à nu, sur des grenouilles vertes complètement empoisonnées par la brucine, que les mouvements du cœur, dans les premiers temps de la période de révolution paralytique, sont forts et assez fréquents.

Quant à ce qui concerne l'action de la brucine et de ses sels sur les grenouilles rousses, je n'ai presque rien à ajouter à ce que j'en ai dit. Je veux faire une seule remarque : il m'a semblé que la brucine abolit l'action des nerfs sur les muscles, chez ces grenouilles, à plus faible dose que la strychnine. L'un et l'autre de ces poisons, lorsqu'ils sont introduits en suffisante quantité sous la peau de ces grenouilles, déterminent d'abord des convulsions qui sont d'autant plus passagères que la dose de l'agent toxique mise sous la peau est plus considérable; puis les animaux deviennent immobiles, et leurs nerfs moteurs perdent leur influence musculo-motrice par le même mécanisme que lorsqu'il s'agit du curare. C'est ce dernier effet qui m'a paru se produire plus rapidement chez les grenouilles rousses empoisonnées par la brucine que chez celles qui le sont par la strychnine.

Les grenouilles rousses et vertes, empoisonnées par la brucine lorsqu'on les laisse dans un endroit frais et qu'on les empêche de se dessécher, sortent de l'état de résolution musculaire complète, au bout de moins de vingt-quatre heures; les grenouilles rousses offrent alors de nouveau des convulsions, comme les grenouilles empoisonnées par la strychnine dans la période que nous avons appelée *de retour;* les grenouilles vertes respirent de nouveau librement, mais sont encore paralysées, flasques, et ne présentent que de faibles spasmes des paupières, des muscles de l'abdomen et des membres antérieurs, lorsqu'on touche un point quelconque de leurs téguments.

Je n'ai pas fait d'expériences sur les animaux à sang chaud, à l'aide de la brucine ou de ses sels. M. Wintzen-

ried a étudié l'influence de ces agents toxiques sur des rats, des cobayes, des lapins, des chats et des pigeons. Les effets ont été semblables, sauf l'énergie toxique, à ceux de la strychnine. Il a constaté que de fortes doses paralysent l'action du nerf vague sur le cœur, mais n'abolissent pas l'action des nerfs moteurs sur les muscles. Mes expériences relatives aux effets des hautes doses de strychnine sur les nerfs moteurs des mammifères me permettent de penser que la brucine pourrait, comme la strychnine, à la condition d'être injectée dans le sang en suffisante quantité, déterminer, chez ces animaux aussi, une abolition complète de l'influence musculo-motrice des nerfs moteurs des membres [1].

Il m'a paru intéressant, après avoir vérifié les résultats obtenus par MM. Prevost et Wintzenried, d'examiner si le hoàng-nàn se comporte réellement comme la brucine,

1. J'ai fait, dans l'artère crurale droite d'un chien adulte, une injection de brucine mise en dissolution dans l'eau par l'addition de quelques gouttes d'acide acétique. La solution contenait 2 grammes de brucine pour 60 grammes d'eau distillée et était presque neutre. Après avoir placé une pince à pression continue sur la veine crurale droite, on a injecté dans l'artère crurale, vers le pied, 15 grammes de la solution, c'est-à-dire à peu près 50 centigrammes de brucine. Presque aussitôt, des convulsions généralisées se sont manifestées. Le nerf sciatique droit, mis à nu, a été excité à l'aide d'un courant faradique de moyenne intensité : il avait conservé son action sur les muscles correspondants. Une nouvelle injection de 15 grammes de la solution a été pratiquée dans l'artère crurale. Immédiatement après cette seconde injection, on a constaté que les convulsions cessaient dans le membre postérieur droit. La faradisation du bout périphérique du nerf sciatique droit, même au moyen d'un courant très intense, ne déterminait plus la moindre contraction des muscles de la jambe et du pied. On s'est empressé de mettre à découvert le nerf sciatique gauche, de le couper et de faradiser son bout périphérique : chaque excitation provoquait à l'instant une forte contraction des muscles de la jambe et du pied du côté correspondant. La faradisation directe des muscles de la jambe du côté droit y excitait des contractions comme dans l'état normal. On avait été obligé de faire la respiration artificielle dès les premières crises de convulsions, pour pouvoir mener l'expérience à bonne fin.

ce qui doit avoir lieu si l'on s'en rapporte aux données fournies par M. Castaing et mentionnées plus haut. J'ai injecté une faible quantité de solution hydro-alcoolique d'extrait alcoolique de hoàng-nàn sous la peau de la région jambière, sur des grenouilles vertes et sur des grenouilles rousses. Sur ces dernières, les effets ont été tout à fait semblables à ceux de la strychnine, et l'on sait que c'est ainsi qu'agit la brucine sur les grenouilles de cette espèce.

Sur les grenouilles vertes, j'ai observé les mêmes résultats que si j'avais injecté 1 à 2 milligrammes de chlorhydrate de brucine en solution concentrée. Peut-être y avait-il des contractions spasmodiques plus marquées dans les muscles de l'abdomen, chez les grenouilles intoxiquées par le hoàng-nàn, lorsqu'on ébranlait le vase dans lequel on avait placé ces animaux. On a même observé chez une des grenouilles vertes ainsi empoisonnées un spasme, spontané en apparence, qui a déterminé une faible extension des membres postérieurs; mais ce phénomène ne s'est pas reproduit. Pour le cœur sanguin et les cœurs lymphatiques, les choses se sont passées comme dans l'empoisonnement par la brucine. De même, lorsque les grenouilles vertes étaient en résolution paralytique depuis quinze à vingt minutes, les nerfs sciatiques avaient perdu toute action sur les muscles : à ce moment aussi, on observait encore quelques mouvements spontanés de la région hyoïdienne, et les moindres contacts d'un point quelconque des téguments cutanés, même de ceux du membre postérieur dont le nerf sciatique n'agissait plus sur les muscles correspondants, provoquaient un mouvement de cette même région. Enfin, au bout de

vingt-quatre heures, ces grenouilles vertes sortaient de l'état de paralysie flasque, la respiration se rétablissait. On constatait un léger degré d'exaltation de l'excitabilité réflexe de la moelle épinière; cette exaltation était certainement un peu plus marquée qu'elle ne l'est chez les grenouilles vertes empoisonnées par la brucine, dans la période de retour. Quant aux grenouilles rousses empoisonnées par le hoàng-nàn, la période de retour était tout à fait semblable à celle que l'on observe chez les grenouilles de cette espèce empoisonnées par la brucine ou la strychnine.

En un mot, les effets observés chez les grenouilles rousses et les grenouilles vertes, soumises à l'influence toxique du hoàng-nàn, sont tout à fait d'accord avec les résultats de l'analyse chimique de cette substance.

On a fait quelques essais thérapeutiques à l'aide de la brucine, et l'on n'a point reconnu que cette substance produisît chez l'homme des effets différents de ceux de la strychnine ; mais ces essais n'ont pas été poursuivis autant qu'ils auraient dû l'être.

Le Hoàng-nàn a été préconisé comme un médicament très efficace dans le traitement de la lèpre, de la rage et de diverses autres maladies. M. Hillairet a cherché, il y a quelques années déjà, à savoir ce qu'il y a de fondé dans cette opinion, par rapport à la lèpre : plusieurs médecins ont répété ses essais. D'après l'ensemble des résultats obtenus, j'ai lieu de croire que ce qu'on a dit de ce mode de traitement est, pour le moins, bien exagéré. Quant à

ce qui concerne la rage, il faut être doué d'une dose peu ordinaire de crédulité pour admettre l'utilité de l'emploi du hoàng-nàn comme moyen curatif de cette terrible intoxication. Je ne pense pas, en tout cas, que l'on ait attribué les prétendus effets thérapeutiques du hoàng-nàn dans la lèpre ou la rage à la brucine contenue dans cette écorce; il est clair que la brucine ne saurait exercer aucune influence ni sur l'une ni sur l'autre de ces maladies [1].

Je n'insiste pas davantage sur l'action physiologique de cette substance : elle mériterait d'être soumise à une étude expérimentale approfondie, car il serait possible que de cette étude sortissent des indications thérapeutiques intéressantes et utiles.

M. Desnoix a signalé l'existence d'un troisième alcaloïde convulsivant dans les plantes qui contiennent la strychnine et la brucine : il a donné à cet alcaloïde le nom d'*igasurine*. L'igasurine existe-t-elle à l'état de corps bien distinct? Ou bien ne serait-elle, comme quelques chimistes l'ont assuré, qu'un mélange de strychnine et de brucine ou même d'autres bases? En tout cas, l'action de cette substance est à peu près semblable à celle de la strychnine et de la brucine, et, sous le rapport de son énergie toxique, l'igasurine prendrait place entre ces deux alcaloïdes.

1. Voir Gingeot : *Considérations sur un cas de rage humaine traité par le Hoàng-nàn*. (L'Union médic., 1er avril 1882, et la discussion sur ce cas à la Société médicale des Hôpitaux, L'Union méd., 2 avril 1882.)

M'BOUNDOU.

On trouve une autre substance convulsivante dans une plante de cette même famille des loganiacées qui contient le *Strychnos nux vomica*, etc. Cette plante, appelée *M'boundou* dans le Gabon, a été désignée sous le nom d'*Icaja;* l'extrait qu'on en tire a reçu des voyageurs le nom de *poison d'épreuve du Gabon.* Il s'agit, en effet, d'une substance très toxique, que les habitants du Gabon emploient avec la persuasion qu'ils ont en main un moyen infaillible de constater la culpabilité des accusés. Les individus soupçonnés d'avoir commis un crime ou un délit sont forcés d'avaler une certaine quantité de macération aqueuse de cette plante. Lorsque les effets toxiques commencent à se produire, effets qui consisteraient, chez l'homme, en une incertitude très prononcée des mouvements avec titubation, l'accusé doit passer, en l'enjambant, par-dessus un bâton tenu horizontalement à deux pieds du sol; s'il n'y réussit pas, il est déclaré coupable et mis à mort, ou puni d'une autre façon, suivant la gravité de l'accusation.

Le m'boundou est un arbuste de deux ou trois mètres de hauteur; sa racine est longue, pivotante, formée d'un bois blanc revêtu d'une écorce mince et rouge. C'est cette écorce qui fournit la substance toxique en plus grande abondance; on peut d'ailleurs en extraire aussi, mais en très faible quantité, des diverses autres parties de la plante. L'extrait aqueux et l'extrait alcoolique de l'écorce de la racine sont l'un et l'autre toxiques. L'action

convulsivante du m'boundou a été étudiée d'abord par MM. Pécholier et Saint-Pierre, à Montpellier, en 1867, puis par M. Fraser, en Angleterre, par MM. Rabuteau et Th. Peyri, à Paris. M. Peyri a fait de l'étude de l'action physiologique du m'boundou le sujet de sa thèse inaugurale, Paris, 1870. J'ai dit, dans l'article MOELLE ÉPINIÈRE du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, quelques mots des expériences que nous avons faites, M. Carville et moi. J'ai répété ces expériences, et j'ai obtenu les mêmes résultats.

Je me suis servi surtout, dans mes récentes études, de l'extrait alcoolique, qui est plus toxique que l'extrait aqueux. Cet extrait et l'extrait aqueux contiennent indubitablement un alcaloïde au moins, comme il est facile de s'en assurer à l'aide des réactifs qui servent à constater l'existence de ces sortes de substances : réactif de Valser, réactif de Bouchardat, etc. Il est probable que cet alcaloïde est différent de ceux que renferme la noix vomique, car les effets toxiques de l'extrait de m'boundou diffèrent, sous certains rapports, de ceux de l'extrait de noix vomique : cet alcaloïde, s'il en est ainsi, prendra vraisemblablement le nom d'*icajine*.

Je n'ai fait des expériences suivies que sur des grenouilles, en injectant sous la peau d'une des jambes vers le pied, ou sous la peau d'un des avant-bras vers la main, une petite quantité d'extrait alcoolique délayé dans l'eau. Les accidents toxiques se déclarent plus ou moins promptement, suivant que la dose est plus ou moins forte et que l'animal est de plus ou moins petite taille ; c'est au bout de dix minutes, parfois d'une demi-heure ou même d'un temps plus long que les premiers

phénomènes d'empoisonnement se manifestent. Le premier indice d'intoxication consiste en une sorte d'affaissement : l'animal reste immobile, dans l'attitude normale; cependant la tête tend à s'appuyer sur le fond du vase, comme s'il y avait un engourdissement notable de la motilité. Si l'on touche la grenouille au début de cette période, on constate qu'il n'y a pas d'exagération de l'excitabilité médullaire, car on ne provoque ainsi aucune réaction ; on peut même souvent pousser l'animal de façon à le faire glisser sur le fond du vase, sans qu'il fasse le moindre mouvement spontané. Au bout de quelques mintutes , l'excitabilité médullaire commence à s'exalter : il se produit des convulsions d'abord faibles, comme si l'affaissement de l'animal mettait un obstacle à de plus violentes réactions; puis les convulsions deviennent de plus en plus fortes; et enfin de véritables spasmes tétaniques se produisent, semblables, ou à peu près, à ceux que détermine la strychnine.

L'intoxication par le m'boundou ne se distingue pas seulement du strychnisme par la marche des accidents. Les phénomènes convulsifs du début diffèrent encore un peu par leur forme de ceux par lesquels se manifeste l'action toxique de la strychnine.

Les convulsions ne tardent pas à perdre de leur intensité, puis finissent par disparaître, l'animal arrivant progressivement à un état de complète résolution avec arrêt des mouvements respiratoires. Dans cette période de résolution, si la dose d'extrait de m'boundou absorbée par l'animal a été assez forte, on reconnaît que des nerfs moteurs ont perdu, en partie ou en totalité, leur action sur les muscles ; on peut, en effet, électriser le bout

périphérique du nerf sciatique mis à nu et coupé transversalement, sans provoquer la moindre contraction des muscles animés par ce nerf ; ou du moins, si l'influence du m'boundou, tout en ayant agi avec force, a été un peu moins énergique, on constate que cette excitation du nerf ne donne lieu qu'à de faibles contractions. Les muscles, au contraire, ont conservé toute leur contractilité. L'extrait de m'boundou peut donc, comme la strychnine, agir sur les points de connexion entre les extrémités périphériques des fibres nerveuses et les faisceaux musculaires primitifs, et paralyser ainsi la motricité des nerfs moteurs, tout en respectant la propriété physiologique des faisceaux musculaires primitifs. La peau offre une teinte très claire.

Le cœur, pendant la période de résolution, continue à battre, même avec énergie ; il y a là encore, ce me semble, une différence entre l'action de l'extrait de m'boundou et celle de la strychnine ; car, pendant cette même période, chez les grenouilles strychnisées, les mouvements du cœur sont plus modifiés que sous l'influence du m'boundou. Pendant la période des convulsions produites par le poison du Gabon, les mouvements du cœur sont certainement affaiblis et ralentis (20 à 24 par minute dans une expérience). Les mouvements des cœurs lymphatiques sont arrêtés, du moins vers la fin de cette période.

La période de résolution dure deux ou trois jours, ou même davantage ; puis de légères convulsions reparaissent dans la région sus-hyoïdienne, dans les différents points du corps et des membres. Ces convulsions augmentent progressivement d'intensité, et bientôt se produit

ainsi une nouvelle période convulsive, période convulsive de retour, comme dans la strychnine. L'animal finit, au bout de quelques jours, comme dans le strychnisme, par revenir à l'état normal, les convulsions étant devenues de plus en plus faibles et ayant enfin complètement disparu.

J'ai cherché à voir si le m'boundou agit simultanément sur toutes les régions excitables des centres céphalo-rachidiens pour en exalter la réflectivité. Pour cela, j'ai coupé la moelle épinière sur des grenouilles, à trois ou quatre millimètres en arrière de l'origine des nerfs brachiaux; puis j'ai introduit sous la peau de la partie latérale de l'abdomen une certaine quantité d'extrait alcoolique de m'boundou. Dans l'une de ces expériences, l'extrait avait été introduit sous la peau à 3 h. 25. On avait constaté auparavant que les membres postérieurs exécutaient de temps en temps des mouvements spontanés, bornés à l'un ou à l'autre de ces membres, ou se produisant simultanément dans les deux. A 3 h. 35, les premières convulsions se manifestaient. Les yeux se rétractaient convulsivement, la tête se relevait spasmodiquement, les membres antérieurs se croisaient sous le sternum. Pas de convulsions dans les membres postérieurs, même lors des accès provoqués par un choc sur la table. La respiration n'était pas complètement suspendue. Ce n'est qu'à 3 h. 45 que de vraies convulsions tétaniques se sont produites dans les membres postérieurs. Mais, jusqu'au moment où la grenouille est arrivée à la résolution complète, les mouvements convulsifs de ces membres étaient moins faciles à provoquer que ceux des parties antérieures du corps : lorsqu'on

frappait sur la table, les convulsions qu'on faisait naître ainsi étaient souvent bornées aux parties antérieures du corps. Il résulte de ces expériences que le m'boundou agit sur toute l'étendue des régions excitables de l'axe cérébro-spinal, mais qu'il semble agir plus énergiquement sur le bulbe rachidien que sur la moelle épinière.

Dans ces derniers temps, MM. Édouard Heckel et F. Schlagdenhauffen ont publié un travail très intéressant sur le m'boundou [1]. Ils rappellent les recherches de leurs prédécesseurs déjà cités plus haut; outre les auteurs que nous avons mentionnés, ils indiquent brièvement les résultats obtenus, depuis l'époque où je faisais mes leçons, par M. Kauffeisen [2] et par M. Testut [3]. M. Kauffeisen a bien montré que le m'boundou contient de la strychnine. M. Testut a été conduit par ses expériences à admettre qu'il y a dans cette plante deux substances toxiques, dont l'une agirait comme la strychnine, et l'autre à la façon des poisons stupéfiants ou des anesthésiques.

MM. Ed. Heckel et F. Schlagdenhauffen ont fait une étude chimique approfondie de l'écorce de la racine et de celle de la tige du m'boundou. Ils ont constaté que ces écorces ne contiennent pas de brucine, contrairement à ce qui avait été présumé par M. Rabuteau : elles ne contiennent, d'après eux, comme agent convulsivant, que de

1. Edouard Heckel et F. Schlagdenhauffen, *Nouvelles recherches chimiques et physiologiques sur le m'boundou* (*Journal de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux*, 1881, n° 2, p. 123 et suiv.; voy. aussi *Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, 14 fév. 1881).

2. *Du m'boundou ou poison d'épreuve du Gabon.* Thèse de l'École sup. de pharmacie de Montpellier, 1876. (Citation de MM. Éd. Heckel et Schlagdenhauffen.)

3. *Le m'boundou du Gabon, étude de physiologie expérimentale.* G. Masson. Paris, 1878. (Citation des mêmes auteurs et analyse in *Gaz. hebdom.*, 1879, p. 387.)

la strychnine. Ils ont examiné aussi avec le plus grand soin les effets physiologiques des extraits des diverses parties de la plante. L'injection sous-cutanée de ces extraits, pratiquée soit chez des animaux à sang chaud, soit sur des grenouilles, produit des contractions tétaniques bien marquées. Ils se croient en droit de conclure de ces expériences que le m'boundou et la strychnine produisent des effets identiques. L'extrait de m'boundou peut même, à hautes doses, déterminer une paralysie généralisée avec flaccidité des membres, paralysie parfois primitive, le plus souvent précédée d'une courte période de faibles convulsions; il ressemble encore sous ce rapport à la strychnine, d'après ce qui a été vu par MM. Martin-Magron et Buisson et par moi-même, chez la grenouille, et d'après ce qu'a constaté M. Ch. Richet sur les mammifères. Enfin MM. Ed. Heckel et F. Schlagdenhauffen ont pu reconnaître la présence de la strychnine dans les muscles, les reins, les testicules, l'estomac, le foie, le cerveau et le bulbe de grenouilles empoisonnées à l'aide du m'boundou.

— Si nous voulions faire, dans cette partie du cours, l'étude de tous les agents toxiques convulsivants, nous devrions parler de certains alcaloïdes contenus dans l'opium; de la *thébaïne* entre autres. Mais l'action de cette substance n'est pas assez distincte de celle des substances dont nous venons de nous occuper, pour qu'il y ait un grand intérêt à l'examiner ici. Il est préférable d'attendre, pour cet examen, le moment où nous traiterons des alcaloïdes de l'opium. De même, si le temps me le permet, je dirai quelques mots de la *caféine*, lorsque

je parlerai des substances extraites des médicaments toniques : quinquina, etc.

Picrotoxine.

Je passe immédiatement à l'étude d'une autre substance toxique convulsivante : la *picrotoxine*. La picrotoxine a été extraite, par Boullay, de la Coque du Levant (*Menispermum Cocculus*, L.) : ce n'est pas un alcaloïde, et, jusqu'à présent, sa véritable place dans les systèmes chimiques n'a pas été définitivement fixée. C'est une substance incolore, cristallisable, neutre, très amère, se présentant sous forme d'une poussière cristalline blanche : elle est très peu soluble dans l'eau froide. Son action toxique a été étudiée par divers expérimentateurs, d'abord par Boullay, qui l'a découverte, puis par Orfila, Glover, MM. Brown-Séquard et Fréd. Bonnefin, et par plusieurs autres médecins ou physiologistes.

Voyons en premier lieu les effets de la picrotoxine sur la grenouille. On a introduit, il y a quelques minutes, sous la peau de la région jambière du membre postérieur gauche de ces deux grenouilles, une assez forte quantité de picrotoxine. Je ne sais si l'heure avancée de la leçon vous permettra de voir tout le développement des phénomènes morbides ; mais j'aurai soin de répéter ces expériences au début d'une de nos séances expérimentales, et vous pourrez ainsi assister à toutes les phases de l'intoxication. La description que je vais vous donner est tracée d'après mes propres expériences.

Quand la quantité de picrotoxine sèche, introduite sous la peau, le plus loin possible de la moelle épinière et de l'organe central de la circulation (c'est là une précaution qu'il faut toujours prendre, comme je vous l'ai dit, pour éviter autant que possible les effets que pourrait déterminer le transport par imbibition de proche en proche jusqu'à ces organes), est suffisamment grande, l'intoxication est certaine : si la dose n'est pas assez forte, il peut n'y avoir aucun phénomène morbide reconnaissable ; ou bien la première période seule se manifeste. Supposons donc que les conditions d'une intoxication complète soient réalisées. L'introduction de la substance ne paraît provoquer aucune douleur. L'animal conserve les apparences de l'état normal pendant plusieurs minutes, 8, 10, 15 minutes ; il se meut avec vivacité, se tient dans son attitude habituelle, lorsqu'il est en repos. A un certain moment, on observe qu'il devient moins vif ; il ne saute plus et peut même rester en place ; la tête s'abaisse un peu vers le plan sur lequel le corps repose ; il y a une dépression très marquée des forces nerveuses. C'est là la première période, qui dure quelques minutes.

Bientôt se montrent des mouvements spasmodiques, d'abord légers et qui vont progressivement en augmentant d'intensité. Ces mouvements, précédés quelquefois d'un petit cri, se montrent à peu près en même temps dans toutes les parties de l'animal, lorsque la moelle épinière est intacte. Ils ne ressemblent pas, dès les premiers moments, à ceux que détermine la strychnine. Les membres postérieurs s'étendent l'un après l'autre, plus ou moins brusquement, et reviennent à l'attitude normale au bout d'un instant ; la tête se redresse en haut sur le

tronc, les paupières inférieures se relèvent, en même temps que les yeux se rétractent fortement, puis ces phénomènes cessent pour se reproduire après quelques instants ; les membres antérieurs s'agitent l'un après l'autre, les muscles des flancs se contractent irrégulièrement. Bientôt le caractère des mouvements spasmodiques des membres postérieurs se modifie. Ces deux membres entrent simultanément en convulsion. Ils s'étendent spasmodiquement ; mais souvent, au lieu d'être rapprochés à une faible distance l'un de l'autre, comme dans le strychnisme, ils s'écartent l'un de l'autre, et quelquefois ils se soulèvent en même temps en quittant le plan sur lequel repose la grenouille, de façon à former avec le corps un angle rentrant, ouvert en haut.

Après quelques moments de repos, de nouvelles convulsions, plus ou moins semblables à celles que je viens d'indiquer, se reproduisent. Les membres sont, de temps à autre, le siège de fortes palpitations musculaires, plus ou moins durables et irrégulières. Les mouvements respiratoires ne sont pas arrêtés, si ce n'est au moment où les crises spasmodiques généralisées ont leur summum d'intensité. Ces crises d'ailleurs, au fur et à mesure qu'elles se renouvellent, se modifient encore, et leur forme tend à se rapprocher de celle des accès spasmodiques du strychnisme. Il peut même y avoir alors similitude complète.

L'intensité des convulsions diminue peu à peu, assez rapidement ; elles finissent par cesser tout à fait, et la grenouille se trouve dans un état de résolution avec flaccidité de toutes les parties du corps, comme cela a lieu aussi à la fin de la période convulsive chez des grenouilles

empoisonnées par de fortes quantités de strychnine. La période de résolution qui se produit après les convulsions, dans l'intoxication par la picrotoxine, peut être suivie d'un retour à l'état normal. Les phénomènes du retour sont encore assez différents de ceux qu'on observe dans le strychnisme ; il n'y a pas, comme dans cette dernière sorte d'intoxication, une nouvelle et longue phase de violentes convulsions avant le rétablissement complet. Le retour à l'état normal est d'ailleurs bien rare dans l'empoisonnement par la picrotoxine ; le plus souvent, la mort apparente fait place à la mort réelle au bout de quelques jours.

Lorsque la grenouille empoisonnée par la picrotoxine est dans la résolution terminale, les mouvements respiratoires ont complètement cessé. Le cœur sanguin continue à battre régulièrement ; les cœurs lymphatiques sont immobiles (ils continuent à battre, mais d'une façon irrégulière, pendant la période convulsive). La peau, comme d'ailleurs dans tous les cas d'intoxication par les poisons convulsivants, lorsque les spasmes font place à la paralysie avec résolution, offre une teinte claire montrant que les cellules pigmentaires ramifiées sont revenues sur elles-mêmes et ont ramené en partie leurs prolongements vers leur centre. Les nerfs moteurs peuvent avoir perdu leur action sur les muscles. Les muscles ont conservé, du moins au début de cette période de résolution, toute leur contractilité.

Dans les cas où la dose de picrotoxine, introduite sous la peau, n'est pas assez considérable pour déterminer finalement la résolution musculaire généralisée, les grenouilles, après la période convulsive initiale, reviennent à

l'état normal, pourvu qu'on les entretienne dans une atmosphère humide et fraîche et qu'on les lave avec soin. Comme exemple, je vous citerai l'expérience suivante, que j'ai faite il y a plusieurs années :

EXPÉR. I. — Le 25 décembre 1867, à 11 h. 10 m., on introduit, sous la peau de la jambe gauche d'une grenouille rousse d'assez petite taille, une faible quantité de picrotoxine à l'état sec.

A 11 h. 30 m., il n'y a encore aucun effet appréciable, sauf un peu moins de vivacité et d'assurance des mouvements. La grenouille, qui est sur une table recouverte de verre, essaye de sauter, mais en vain : ses pieds glissent sur le verre, et il est manifeste qu'elle est plus faible qu'auparavant. On quitte le laboratoire à ce moment.

A 2 h. 10 m., on trouve la grenouille renversée sur le dos, les membres étendus, en convulsion tétanique.

2 h. 35 m. — Même état. Le moindre contact sur les orteils, le choc de la table, détermine une convulsion tétanique progressive, arrivant rapidement au maximum d'intensité et cessant complètement après une durée de moins de dix secondes. Rarement il y a deux crises convulsives pour une seule excitation.

Le cœur sanguin bat régulièrement : il n'en est pas de même des cœurs lymphatiques, dont les battements sont très irréguliers. La respiration a lieu par séries plus ou moins longues de mouvements hyoïdiens, séparés par des intervalles d'une durée variable. Les pupilles sont égales et un peu resserrées. Pas d'injection vasculaire du membre sous la peau duquel la picrotoxine a été introduite. La couleur de la peau n'a subi de changements notables dans aucune région du corps.

3 h. 15 m. — Même état.

26 *décembre*. — La grenouille offre encore un état analogue à celui de la veille. Elle ne peut pas chercher à reprendre son attitude normale sans entrer en convulsion, avec extension spasmodique des membres. Il y a aussi une courte attaque convulsive tétanique, dès qu'on touche un point de son corps.

27 *décembre*. — L'animal est revenu à peu près à l'état normal ; il y a seulement encore un peu d'excitabilité exagérée. Extension incomplète des membres inférieurs, avec écartement, à chaque contact opéré sur un point du corps. Ces membres reprennent d'ailleurs tout aussitôt leur attitude normale. De plus, la grenouille a en général une démarche de crapaud, bien que, de temps en temps, elle exécute des sauts assez vigoureux.

28 *décembre*. — Même état à peu près. 12 h. 28 m. — On introduit de

nouveau un peu de picrotoxine sous la peau, par la même plaie de la région jambière. Cette fois, on n'observe aucun phénomène d'intoxication. On remet une nouvelle dose de picrotoxine à 1 h. 14 m. A 4 h., au moment où l'on quitte le laboratoire, il n'y a eu aucun symptôme reconnaissable d'intoxication.

29 *décembre*. — La grenouille n'a pas de convulsions; elle est faible, mais saute encore bien. Les pupilles sont un peu rétrécies.

Les jours suivants, on n'observe aucun trouble des mouvements. La peau est un peu colorée. On remet la grenouille avec les grenouilles saines.

Les grenouilles qui ont été empoisonnées tout à l'heure offrent maintenant, comme vous pouvez le voir, des crises convulsives assez fortes, et vous pouvez constater que ces crises diffèrent de celles du strychnisme par les caractères que je vous ai signalés.

La picrotoxine exerce une action non moins puissante sur les mammifères. A cause de la faible solubilité de cette substance, il est d'ailleurs difficile de se rendre compte du degré de son énergie toxique : pour obtenir à coup sûr des effets considérables, il est nécessaire d'introduire sous la peau ou dans l'estomac une assez forte quantité de picrotoxine; mais, surtout lorsque l'absorption s'est faite dans le tissu cellulaire sous-cutané, on retrouve après la mort dans la plaie la plus grande partie de la dose introduite.

J'ai répété hier sur des cobayes les expériences que j'avais déjà faites pour étudier l'action de la picrotoxine sur les mammifères. Voici, en résumé, ce que j'ai observé sur les cobayes qui n'avaient subi aucune vivisection préalable. La picrotoxine avait été introduite à l'état sec dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une des régions latérales de l'abdomen, et l'on avait fait ensuite pénétrer deux ou trois gouttes d'eau dans la même plaie pour imbiber

la substance. Le contact de la picrotoxine avec les tissus de la plaie n'a pas paru produire la moindre douleur. Pendant dix ou quinze minutes, le cobaye mis en expérience n'a présenté aucun phénomène morbide. Au bout de ce temps, on a vu se manifester une agitation musculaire générale, donnant lieu à une sorte de tremblement des diverses parties du corps et à de petites secousses d'ensemble, irrégulières ou parfois comme rhythmiques. Cet état spasmodique, d'une physionomie spéciale, avait été progressivement en s'accentuant de plus en plus : il s'y joignit bientôt un mouvement des mâchoires, se renouvelant à de courts intervalles et ayant pour résultat un grincement plus ou moins violent. Chez un des cobayes que j'ai empoisonnés ainsi, la tête s'appuyait par le museau sur la table, et il semblait, à chaque mouvement des mâchoires, que l'animal cherchait à mordre cette table. Il y avait de la salivation et du larmoiement.

Après dix ou quinze minutes de cet état, les convulsions deviennent plus fortes et prennent un autre caractère : on observe des accès spasmodiques plus ou moins violents, pendant lesquels la tête s'étend sur le cou et les membres s'agitent : l'agitation est marquée surtout dans les membres antérieurs, qui exécutent des mouvements analogues à ceux que nécessiterait une course rapide. Puis, il y a eu aussi, chez quelques animaux, des accès comme épileptiformes. A partir de ce moment, les animaux ne se relevaient plus; ils demeuraient couchés sur l'un ou l'autre flanc, s'affaiblissant peu à peu et offrant presque à chaque instant, jusqu'à la mort, de petites secousses convulsives tétanoïdes. Un des cobayes empoisonnés est mort d'une façon subite, probablement par syn-

cope, au moment où l'on instillait de nouveau quelques gouttes d'eau dans la plaie d'absorption.

La respiration a été manifestement troublée dès le début des accidents convulsifs. Elle était ralentie, irrégulière. Il y avait un peu de cyanose de la langue et de la partie antérieure des lèvres. La sensibilité des diverses régions du corps était très obtuse dans la dernière période, c'est-à-dire dans la période des convulsions de forme tétanique. Cette anesthésie relative était probablement due en grande partie à la dyspnée ou plutôt à l'asphyxie incomplète qui en était la conséquence.

Les effets de la picrotoxine sur différents mammifères ont été décrits avec soin par le Dr Glover. Cet expérimentateur fit avaler par un chien vingt grains (environ 1 gr. 30) de picrotoxine. L'animal parut éprouver du malaise au bout de quelques minutes. Vingt minutes après l'ingestion du poison, il y eut des vomissements, de la salivation et un tremblement général. La salivation devint profuse au bout d'une demi-heure. Après trois quarts d'heure, on observa de fortes convulsions avec opisthotonos. Le chien cherchait à marcher à reculons; mais il tombait presque aussitôt, les membres antérieurs étendus. La respiration devint laborieuse au bout d'une heure. Les convulsions diminuèrent d'intensité, mais le ptyalisme continua et durait encore au bout de deux heures, alors que l'animal paraissait à peu près rétabli.

Dans une autre expérience, le Dr Glover introduisit trente grains (environ 2 grammes) de picrotoxine sous la peau de l'aisselle d'un bouledogue. Dix minutes après, on observa des tremblements. Au bout d'un quart d'heure, il y eut une selle, et l'animal commença à courir à recu-

lons; puis il grattait la terre avec ses pattes antérieures. Vomissements vers la vingtième minute; affaiblissement des membres. Les vomissements se répétèrent bientôt; il y eut de la salivation et des selles sanglantes. Mouvements de la tête d'avant en arrière. Au bout d'une heure vingt minutes, violent spasme d'opisthotonos; puis nouveaux mouvements comme pour marcher à reculons. Ecoulement continu de sang par l'anus; salivation incessante. La respiration était laborieuse, et les mouvements du cœur étaient fréquents. Les accès d'opisthotonos devinrent d'une extrême violence. Dans leur intervalle, l'animal chancelait et tombait à terre de temps à autre; ses pupilles étaient dilatées et ses yeux fortement injectés de sang. Parfois il frappait la terre avec sa tête et grinçait des dents avec une telle force qu'on pouvait entendre d'une certaine distance le bruit qu'il faisait ainsi. Les symptômes diminuèrent au bout de deux heures, et l'amélioration continua peu à peu dans la journée. Au bout de trois jours, l'animal était assez bien; cependant il avait encore des tremblements continuels, de l'abattement, et il avait peu d'appétit. Le Dr Glover introduisit alors deux scrupules (environ 2 gr. 60) de picrotoxine sous la peau de l'aine de ce chien. Les phénomènes furent d'abord les mêmes que lors de la première intoxication. Il y eut des mouvements rétrogrades très nets par instants, et l'animal, lorsqu'il était couché à terre, se disposait en cercle. Quarante-cinq minutes après l'introduction du poison dans le tissu cellulaire, il se leva et se précipita en avant; la salive et de l'écume sanglante sortaient de la gueule en jets; les yeux étaient étincelants. Il s'arrêta soudain, courut tout droit en arrière et fut saisi d'une vio-

lente attaque de tétanos, à la fin de laquelle il mourut.

Une expérience sur une ânesse donna des résultats très analogues. La mort eut lieu aussi à la suite d'un violent accès de tétanos. Il en fut encore à peu près de même chez un lapin, sauf que la mort ne fut pas immédiatement précédée d'une attaque tétanique et qu'elle parut déterminée par un affaiblissement progressif.

Le Dr Glover rapporte aussi des expériences faites sur un pigeon, sur une grenouille, sur un cyprin doré. Chez tous ces animaux, il a observé des phénomènes variés, indiquant une excitation plus ou moins vive des centres nerveux [1].

De ces diverses expériences, le Dr Glover tire plusieurs conclusions dont l'une surtout nous intéresse, parce qu'elle est relative au mécanisme de l'action toxique de la picrotoxine. D'après lui, ce poison, bien qu'agissant aussi, et puissamment, sur la moelle épinière, aurait une influence toute spéciale sur le cervelet et les tubercules quadrijumeaux ou bijumeaux; c'est à cette influence que seraient dus, en particulier, les mouvements de recul observés par cet expérimentateur, et il rapproche ces effets de ceux que Flourens avait obtenus en lésant ces mêmes parties des centres nerveux. Le Dr Glover a constaté, dans les nécropsies des animaux tués par la picrotoxine, une vive congestion du cerveau et de ses membranes, surtout du cervelet, des tubercules quadrijumeaux et de la partie supérieure de la moelle épinière.

M. Fr. Bonnefin a déjà soumis l'opinion du Dr Glover à un examen critique éclairé. Il est bien certain que cet

1. Dans un mémoire récent sur la picrotoxine, M. le docteur Planat a étudié les effets de cette substance sur des types de divers embranchements du règne animal. Il a constaté que les mollusques sont relativement réfractaires à l'action de la picrotoxine.

expérimentateur a attaché trop d'importance aux mouvements de recul ou autres troubles de la locomotion et de la station qu'il a observés sur divers animaux, car ces troubles sont bien loin d'être constants. D'autre part, M. Bonnefin fait remarquer avec juste raison qu'il n'y a réellement aucune analogie à établir entre les phénomènes constatés par le Dr Glover et ceux que Flourens a décrits comme les résultats des plaies expérimentales du cervelet et des tubercules quadrijumeaux.

D'après M. Bonnefin, « la picrotoxine occasionne des convulsions par suite de son action sur les parties des centres nerveux qui sont capables de produire des mouvements sous une excitation extérieure. »

Suivant lui, si l'on coupe la moelle épinière en travers, dans la région dorsale, sur un cochon d'Inde, et si l'on empoisonne cet animal avec 3 ou 4 centigrammes de picrotoxine, on voit survenir des convulsions dans les membres postérieurs, au bout de dix à quinze minutes.

Si les phénomènes convulsifs se manifestent réellement, avec leur physionomie caractéristique, dans les membres postérieurs, après la section transversale de la moelle épinière, sous l'influence de l'intoxication par la picrotoxine, on est autorisé à admettre, avec cet expérimentateur, que ce poison agit sur toute l'étendue de la moelle épinière aussi bien que sur la moelle allongée et l'isthme de l'encéphale.

J'ai répété sur un cochon d'Inde adulte l'expérience indiquée par M. Bonnefin. Voici un résumé de ce que j'ai vu :

Exp. II. — A 3 h., sur un cobaye adulte, on coupe transversalement la moelle épinière, un peu en arrière du milieu de la région

dorsale (on s'est assuré après la mort que la section avait porté à trois centimètres, environ, en avant du renflement lombaire de la moelle). Il n'y a presque pas d'hémorrhagie, soit pendant, soit après l'opération.

On laisse reposer l'animal jusqu'à 4 h. 20 m. A ce moment, on constate que des mouvements réflexes assez nets, mais peu énergiques, peuvent être provoqués dans les membres postérieurs. Lorsqu'on pince entre les doigts les orteils d'un de ces membres, il y a un intervalle de temps très appréciable entre cette excitation et la réaction réflexe suscitée. Cette réaction consiste en un ou deux mouvements des membres postérieurs; chaque mouvement se compose d'une flexion légère, suivie immédiatement d'une extension brusque, à la suite de laquelle se rétablit l'attitude ordinaire des membres paralysés, c'est-à-dire l'extension moyenne. La réaction réflexe paraît un peu plus faible dans le membre dont les orteils sont irrités que dans le membre du côté opposé.

4 h. 20 m. — On introduit, dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc droit, en arrière du niveau de la section médullaire, une assez forte quantité de picrotoxine à l'état sec. On ajoute quelques gouttes d'eau dans la plaie pour imbiber la substance toxique.

4 h. 45 m. — Commencement des phénomènes apparents d'intoxication. L'animal pousse quelques petits cris, et tout aussitôt on constate une agitation générale, consistant en une trémulation uniquement bornée aux parties du corps qui sont innervées par la région des centres nerveux située en avant du siège de la section de la moelle épinière : elle n'a pas lieu dans les membres postérieurs. Il y a une sorte d'inquiétude qui pousse l'animal à marcher presque sans cesse, ce qu'il fait à l'aide de ses membres antérieurs, entraînant sur le sol son train postérieur inerte; les membres postérieurs sont dans l'extension passive.

Les tremblements augmentent peu à peu. La tête oscille sans cesse sur le cou de droite à gauche et réciproquement. Les yeux sont largement ouverts. La respiration est évidemment troublée; il y a un peu de cyanose des lèvres et de la langue.

4 h. 50 m. — L'animal continue à marcher, mais avec moins de vivacité. La trémulation de la tête et des parties antérieures du corps est devenue beaucoup plus forte. De temps en temps, mais très rarement, il y a un léger mouvement des membres postérieurs, soit sous forme d'extension brusque, soit sous forme d'adduction simultanée des deux membres. Le train postérieur ne participe pas à la trémulation des régions antérieures du corps.

L'animal s'affaiblit rapidement : à 4 h. 55, il tombe sur le flanc droit; la partie antérieure du corps prend seule part à cette chute;

's membres postérieurs restent appliqués sur le sol par leur face bdominale. Il y a bientôt des grincements de dents et une salivaon assez abondante : jusque-là, il n'y avait pas eu de flux salivaire. n constate aussi un peu de larmoiement.

4 h. 58 m. — Accès convulsif tétaniforme, avec opisthotonos bien arqué et extension spasmodique des membres antérieurs. Aune convulsion dans les membres postérieurs à ce moment : la spiration est suspendue pendant cet accès, qui ne dure que trois ı quatre secondes.

Des accès analogues se produisent à des intervalles irréguliers et mnent interrompre pendant un court instant le tremblement dont corps est agité.

De temps en temps, on voit survenir un léger et brusqne mouvent d'extension dans l'un ou l'autre membre postérieur, le plus ıvent dans les deux membres au même moment. Mais ce mouvent ne semble pas être dû à l'action du poison; on pourrait peute l'attribuer à l'asphyxie, s'il ne dépend pas uniquement de l'irriion déterminée par la section transversale de la moelle.

.a respiration est de plus en plus gênée, et la cyanose des lèvres le la langue est plus accusée qu'auparavant. On ne parvient pas entir distinctement les battements du cœur, à cause du tremblent de toutes les parties antérieures du corps et des contractions igulières des différents muscles de ces parties. Les yeux sont 'erts.

h. 10 m. — Les convulsions tétaniformes de la région antéıre du corps sont devenues plus fréquentes et en même temps faibles. L'asphyxie devient de plus en plus prononcée; l'animal mourant. Pendant les derniers instants avant la mort, qui a lieu h. 15 m., il se produit plusieurs secousses convulsives dans les nbres postérieurs; ces secousses sont faibles. Elles sont vraiblablement provoquées par l'asphyxie.

)ans cette expérience, j'ai constaté que les phénoles convulsifs qui se manifestent chez un cobaye mis à l'action de la picrotoxine, n'ont pas lieu dans rain postérieur, lorsque la moelle épinière a été ionnée transversalement à une certaine distance avant du renflement lombaire, ou du moins qu'ils : réduits au minimum d'intensité, si l'on veut attri-

buer au poison les faibles secousses observées dans les membres postérieurs. J'ai cru pouvoir les considérer comme dues surtout, d'une part, à l'irritation traumatique de la moelle, d'autre part, à l'asphyxie. Pour cette dernière cause, on sait que M. Brown-Séquard a mis hors de doute son influence : il a montré, en effet, que l'asphyxie expérimentale provoque des convulsions dans les membres postérieurs chez les mammifères sur lesquels on a coupé transversalement la moelle épinière, en avant du renflement lombaire. L'expérience que je viens de citer semble donc de nature à faire penser que, chez les mammifères, c'est surtout sur la moelle allongée et l'isthme de l'encéphale qu'agit la picrotoxine.

Voyons maintenant les résultats d'expériences du même genre, instituées sur des grenouilles.

Exp. III. — Sur une grenouille rousse, de grande taille, vigoureuse, on coupe en travers la moelle épinière mise à nu, à peu près au niveau de l'origine des nerfs brachiaux. Il y a une hémorrhagie considérable.

Les mouvements réflexes, un peu affaiblis, au premier moment, dans les membres postérieurs, reprennent bientôt une grande énergie, et la respiration, un instant suspendue, se rétablit. On introduit sous la peau de la région latéro-supérieure de l'abdomen, vers le milieu de la longueur du tronc, une assez forte quantité de picrotoxine à l'état sec, à 1 h. 45 m.

2 h. 10 m. Il est évident qu'il y a des convulsions des muscles de la tête. Il y a un petit cri, à la suite duquel la tête s'élève, puis s'abaisse avec un tremblement convulsif; les yeux se ferment spasmodiquement. La crise dure plusieurs secondes. Les yeux se rouvrent alors, les mouvements de l'appareil hyoïdien sont larges et comme difficiles.

Les accès se renouvellent souvent, séparés par des intervalles de dix à vingt secondes; presque tous sont précédés d'un petit cri, souvent analogue à celui du crapaud, quelquefois à celui de la souris. Les convulsions sont bornées à la tête. Les membres antérieurs n'y participent pas, parce que la section de la moelle a été

faite à une trop faible distance de l'origine des nerfs brachiaux. On sait que les sections médullaires pratiquées ainsi en arrière de cette origine, mais à une faible distance, paralysent en grande partie les mouvements des membres antérieurs. Toute la partie postérieure du corps (en y comprenant les membres pelviens) reste immobile pendant ces crises convulsives.

3 h. 45 m. — Il y a encore de légères convulsions, semblables à celles qui viennent d'être décrites, et, jusque-là, il n'y a pas eu le moindre mouvement spasmodique appréciable dans les membres postérieurs : ceux-ci se manifestent dans l'attitude normale. A ce moment, on est obligé d'interrompre l'observation : on n'a pas touché une seule fois une partie quelconque de l'animal.

6 h. 30 m. — La grenouille, laissée dans l'attitude normale, est trouvée sur le dos, les membres postérieurs en résolution, mais non paralysées. Il est clair qu'il y a eu un violent mouvement d'agitation ou de saut, à l'aide duquel le corps s'est trouvé ainsi renversé. Je remets la grenouille sur le ventre, et alors spontanément (c'est-à-dire sans excitation reconnaissable) elle fait mouvoir ses membres postérieurs alternativement, comme pour des mouvements de marche. Ces mouvements se produisent un certain nombre de fois; tantôt il n'y en a qu'un seul pour chaque membre, tantôt deux ou trois, mais pas davantage.

Le lendemain, à 8 h. 1/2, on trouve encore la grenouille renversée sur le dos : les membres ne sont pas en convulsion. Il y a toutefois un peu d'excitabilité exagérée de la partie postérieure de la moelle épinière. Quand on touche un des membres postérieurs, les deux membres s'étendent un peu spasmodiquement. On remet la grenouille sur le ventre; elle y reste immobile, les membres postérieurs à demi fléchis. Si l'on touche alors un des points de la région postérieure du tronc, la grenouille exécute deux ou trois mouvements brusques comme pour se lancer en avant et redevient immobile. Parfois ces mouvements se produisent sans excitation extérieure.

A 9 h., en donnant un coup brusque sur la table, on provoque un véritable accès tétanique, analogue à ceux du strychnisme. Les yeux se rétractent avec force, et les membres postérieurs s'étendent convulsivement. Un peu plus tard, il se produit des accès du même genre sans excitation extérieure. Il n'y a plus de mouvements respiratoires. La région sous-hyoïdienne est déprimée, et elle reste immobile, même lorsqu'on touche ou qu'on pince la peau à son niveau.

Même état à 4 h., accès d'extension spasmodique des membres postérieurs lorsqu'on touche ces membres ou qu'on frappe sur la table.

Mort à 5 h.

Après la section de la moelle épinière en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, les grenouilles soumises à l'action de la picrotoxine n'ont donc tout d'abord des convulsions que dans les parties antérieures et surtout dans les muscles de la tête[1]. J'ai fait plusieurs expériences du même genre, et, chaque fois, j'ai obtenu, à très peu de chose près, les mêmes résultats que chez la grenouille de l'expérience III. Je n'ai observé des mouvements spasmodiques dans les membres postérieurs que bien longtemps après que les crises convulsives s'étaient produites dans les muscles qui meuvent la tête sur le tronc ou dans ceux de l'appareil hyoïdien, de la mâchoire inférieure et des yeux. Avant de chercher à déterminer la signification des mouvements constatés tardivement dans les membres postérieurs, je crois devoir vous citer encore une autre expérience analogue :

Exp. IV. — Sur une grenouille rousse, femelle, d'assez forte taille et vigoureuse, on met la moelle épinière à nu, au niveau des premières vertèbres, et on la coupe transversalement un peu en arrière de l'origine apparente des nerfs brachiaux, à 7 heures 40 du matin.

Les membres postérieurs offrent des mouvements réflexes énergiques qui ramènent ces membres à leur attitude normale dès qu'on cherche à les étendre. La respiration se fait d'une façon régulière. Les pupilles sont un peu rétrécies.

7 h. 45. — On introduit sous la peau de la partie latérale de l'abdomen, du côté droit, une assez forte quantité de picrotoxine cristallisée, à l'état sec.

7 h. 51. — Les mouvements respiratoires deviennent plus brusques et plus fréquents.

1. M. R. Böhm a noté aussi que la section de la moelle épinière, pratiquée en arrière du bulbe rachidien, chez la grenouille, empêche la picrotoxine de déterminer des accidents convulsifs dans les membres et le tronc, et M. Heubel a confirmé les résultats obtenus par cet expérimentateur.

8 h. — Premières convulsions. La tête s'étend spasmodiquement de bas en haut sur le tronc; en même temps, les yeux s'enfoncent dans les orbites et les paupières inférieures se relèvent. La respiration ne cesse pas pendant ces crises. Les membres postérieurs demeurent absolument immobiles. Les convulsions n'ont pas été précédées d'un petit cri, comme dans d'autres expériences. L'observation est interrompue pendant une demi-heure.

8 h. 1/2. — Il y a des convulsions opisthotoniques, pour ainsi dire continues, des muscles qui meuvent la tête sur le tronc : les yeux sont retractés et couverts par les paupières inférieures. Les mouvements respiratoires de l'appareil hyoïdien se font encore; ils sont lents, peu étendus et même ne se voient nettement que lorsque l'animal est mis sur le dos. Chaque mouvement respiratoire est suivi d'un petit mouvement spasmodique de la tête. Membres postérieurs immobiles, dans l'attitude normale.

9 h. 15. — Il y a encore des convulsions continues de la tête et des yeux. Contractions fibrillaires incessantes dans les muscles de l'appareil hyoïdien. Les mouvements respiratoires sont évidemment très embarrassés. Aucune convulsion dans les membres postérieurs.

10 h. — Même état de la grenouille; les membres postérieurs sont toujours fléchis, dans l'attitude normale, et ne présentent aucun mouvement spasmodique.

1 h. — Les convulsions de la tête et des yeux persistent. De temps en temps, assez souvent, sans provocation extérieure, on voit se produire un mouvement alternatif des deux membres postérieurs, comme pour marcher; ce mouvement s'exécute avec une certaine force. Parfois l'animal fait ainsi deux ou trois pas.

3 h. 1/2. — Même état de la tête et des yeux : il n'y a pas de convulsions spontanées dans les membres postérieurs. On constate que l'excitabilité de la partie postérieure de la moelle épinière est un peu augmentée. Quand on frappe un peu fort sur la table, les membres postérieurs exécutent un mouvement d'ensemble comme pour sauter. En même temps, la tête se fléchit spasmodiquement, et les yeux se rétractent plus énergiquement. On ne voit plus de mouvements respiratoires de l'appareil hyoïdien.

En continuant à observer la grenouille, on remarque, de temps à autre, un mouvement des membres postérieurs, comme pour sauter. Ce mouvement, qui paraît, au premier abord, indépendant de toute provocation extérieure, est précédé, en général, par un renforcement de l'état convulsif de la tête. Or il est possible que, par suite de la flexion spasmodique de la tête, il y ait un ébranlement communiqué au reste du corps, et que l'impression produite alors sur la peau de la région abdominale et des membres postérieurs en

contact avec la table détermine par action réflexe un mouvement de ces deux membres.

3 h. 42 m. — On détruit, à l'aide de la tête d'une épingle, toute la partie du myélencéphale qui est en avant de la section transversale de la moelle épinière. Il y a une assez forte hémorrhagie.

4 h. 30 m. — Il n'y a pas eu un seul mouvement spontané des membres postérieurs depuis la dernière opération. Les membres postérieurs sont encore dans l'attitude normale. Quand on frappe sur la table, il se produit un léger mouvement d'extension simultanée et brusque des deux membres postérieurs.

6 h. — Il y a deux ou trois mouvements des membres postérieurs comme pour la marche. Un choc sur la table détermine deux mouvements du même genre. A la suite de ces mouvements, les membres reprennent l'attitude normale. Un peu plus tard, de nouveaux mouvements analogues se produisent sans provocation extérieure.

8 h. — De temps en temps, on voit des mouvements des membres postérieurs, sans excitation extérieure. Ces mouvements rappellent ceux auxquels on donne vulgairement le nom d'inquiétudes dans les jambes; ou bien ce sont des mouvements comme pour sauter ou marcher brusquement et se soustraire ainsi à une cause d'irritation. Les chocs sur la table ont toujours pour résultat de provoquer un, deux mouvements des membres postérieurs, comme pour sauter.

Le lendemain, à 8 heures du matin, mêmes observations que lors de la dernière note prise la veille.

9 h. 30 m. (matin). — On constate quelques rares mouvements tétaniformes, spontanés des membres postérieurs.

3 h. 30. — Extension convulsive des deux membres postérieurs, lorsqu'on frappe sur la table; après la convulsion, les membres restent étendus, en résolution.

5 h. — L'animal est mort.

Chez cette grenouille, on n'a point entendu, au début des premières crises convulsives de la tête, ces petits cris qui ont été notés dans l'expérience III et que j'ai observés chez d'autres grenouilles soumises à la même expérience. Sous les autres rapports, il y a la plus grande ressemblance entre les expériences III et IV. Un fait ressort bien nettement de ces expériences : c'est que les membres postérieurs peuvent rester immobiles pen-

dant deux, trois heures et même davantage, lorsque les grenouilles sont empoisonnées à l'aide de la picrotoxine, après avoir subi une section transversale de la moelle épinière, en avant du renflement crural de ce centre nerveux. Les muscles de la tête et des yeux sont toujours pris de convulsions au bout de quinze à vingt-cinq minutes. On dirait que, dans ces conditions, les accès spasmodiques commencent plus tôt dans la tête que lorsque la moelle est intacte; car, chez une grenouille non opérée, les convulsions ne se montrent souvent qu'après plus d'une demi-heure.

Mais ce qui nous intéresse surtout, c'est l'absence de mouvements convulsifs dans le train postérieur et les membres postérieurs pendant un temps très long. Je crois même que les différents mouvements observés dans ces membres, au bout de quelques heures, ne peuvent pas être attribués à la picrotoxine. Il y a d'abord cet argument à faire valoir : c'est que, si la picrotoxine agissait, comme le fait la strychnine, sur toute la longueur de l'axe bulbo-médullaire, les spasmes convulsifs devraient se manifester dans les membres postérieurs, en même temps que dans la tête, malgré la section transversale de la moelle, ainsi qu'on le voit dans le strychnisme. D'autre part, les premiers mouvements qui se montrent dans ces membres, au bout de trois ou quatre heures, ne sont pas de véritables mouvements convulsifs : ce sont des mouvements comme de marche ou de saut, et rien n'autorise à les considérer comme dus à l'action de la picrotoxine sur la moelle épinière; en effet, des mouvements tout semblables peuvent avoir lieu chez des grenouilles chez lesquelles la moelle épinière a été coupée au même

de la strychnine qui porte, dès le début de l'intoxication, sur toutes les parties excitables des centres nerveux céphalo-rachidiens. Je m'éloigne, sous ce rapport, de l'opinion de M. Fr.-W. Bonnefin, sans adopter cependant celle du Dr Glover. J'ai à peine besoin d'ajouter que, pour moi, comme pour MM. Brown-Séquard et Bonnefin, les convulsions produites par la picrotoxine ont lieu, comme celles du strychnisme, par mécanisme réflexe.

On peut pousser plus avant l'analyse physiologique de l'action de la picrotoxine sur les centres nerveux encéphalo-bulbaires, et démontrer expérimentalement que l'action physiologique de la picrotoxine porte surtout sur le bulbe rachidien.

En effet, si l'on a introduit, sous la peau d'une jambe ou d'une des régions latérales de l'abdomen d'une grenouille, une forte dose de picrotoxine, de façon à provoquer de violentes convulsions, on peut, lorsque la période spasmodique débute, enlever le cerveau proprement dit, sans modifier en rien la forme ou l'intensité des accidents convulsifs. Il en est encore de même lorsqu'on poursuit les mutilations de l'encéphale, en enlevant la région pédonculaire, puis les tubercules bijumeaux, et, enfin, la partie de l'isthme de l'encéphale qui correspond à la protubérance, ainsi que le cervelet. Les convulsions se manifestent, après ces opérations successives, avec les mêmes caractères que chez une grenouille intacte, dans toutes les parties du corps, dans les membres et l'appareil hyoïdien, voire même dans les yeux, quand le bulbe rachidien est respecté. Les convulsions cessent, au contraire, d'une manière à peu près complète, lorsqu'on a

enlevé la plus grande partie du bulbe rachidien jusque vers le bec du *calamus scriptorius*, et que la grenouille a perdu la faculté, qu'elle avait jusque-là, de se retourner sur le ventre par un mouvement réflexe adapté, quand on la renverse brusquement sur le dos; les convulsions cessent tout à fait, lorsqu'on excise la région de la moelle située immédiatement en arrière du bec du calamus, dans une longueur de 2 à 3 millimètres.

On peut faire l'expérience d'une autre façon, en enlevant tout d'abord les hémisphères cérébraux, la région pédonculaire, les tubercules bijumeaux et la portion sous-jacente de l'isthme de l'encéphale. Si l'on introduit de la picrotoxine sous la peau d'une des régions latérales de l'abdomen, après ces opérations préalables, on voit les convulsions se produire avec leurs caractères accoutumés.

On peut alors les faire cesser à peu près complètement, en pratiquant l'ablation du bulbe rachidien, et complètement, en excisant, en même temps, la région de la moelle épinière située en arrière du bulbe, dans une longueur de 2 à 3 millimètres.

On voit donc que, chez la grenouille [1], c'est surtout, et même presque exclusivement, par l'action de la picrotoxine sur le bulbe rachidien, que les convulsions sont produites.

J'ai étudié aussi l'action de la picrotoxine sur le cœur des grenouilles. Voici le résumé d'une des expériences que j'ai faites pour cette étude :

1. C'est là du reste l'interprétation proposée par M. Böhm pour ses propres expériences et adoptée par M. Em. Heubel.

Exp. V. — On fixe une grenouille verte, de petite moyenne taille, le dos appliqué sur une planchette de liège, et on met son cœur à nu. On introduit à 2 h. 30 sous la peau de la jambe gauche, au niveau du gastro-cnémien, une assez forte quantité de picrotoxine à l'état sec. Le cœur, quelques instants après, la grenouille étant tout à fait tranquille, bat 36 fois par minute : mouvements très réguliers.

2 h. 40. — Les mouvements respiratoires deviennent un peu rapides; ils sont inégaux et irréguliers. Aucun changement dans le rythme et la fréquence des révolutions cardiaques.

3 h. 5. — Commencement des convulsions. Extension des membres, autant que le permet le mode d'immobilisation de l'animal. Contractions irrégulières des muscles. Les premières crises ne durent chacune que quelques secondes. On compte de nouveau les battements du cœur : 26 à 28 par minute. Les systoles auriculaires sont certainement moins complètes qu'auparavant.

3 h. 10. — Accès de frémissement généralisé, pendant quelques instants. Nouvel accès semblable, au bout de vingt à trente secondes; cet accès est plus long que le précédent. Le cœur s'arrête pendant un court moment, puis recommence à se mouvoir régulièrement. Les systoles auriculaires sont encore incomplètes.

3 h. 15. — Accès spasmodique pareil aux précédents. La forme de ces différents accès est certainement déterminée par la position dans laquelle l'animal est maintenu. 26 mouvements du cœur par minute : mêmes caractères des contractions des oreillettes. Le ventricule se vide complètement, ou à peu près, lors de sa systole.

3 h. 55. — Mêmes caractères des mouvements du cœur : 26 par minute. Le sang est devenu très noir. Il n'y a plus de mouvements respiratoires depuis près de vingt minutes.

4 h. 30. — Mêmes constatations relatives au cœur. L'animal n'a plus de convulsions depuis un certain temps; la période convulsive paraît avoir fait place à la période de résolution musculaire généralisée.

La picrotoxine agit sur le cœur, comme on peut le voir dans cette expérience. Elle ralentit légèrement les battements de cet organe et elle diminue un peu la force des contractions des oreillettes. L'arrêt du cœur qui a été constaté à un certain moment à la fin d'une courte crise convulsive doit être rapproché de celui qu'on observe parfois chez les mêmes animaux pendant les crises de

strychnisme. Somme toute, l'action de la picrotoxine sur le cœur est assez faible et peut être attribuée, en partie au moins, à l'influence de ce poison sur le bulbe rachidien, c'est-à-dire sur les origines des nerfs d'arrêt de l'organe central de la circulation sanguine.

MM. V. Chirone et B. Testa ont entrepris récemment des recherches nouvelles sur l'action physiologique de la picrotoxine. Les résultats auxquels ils sont arrivés ont une grande analogie avec ceux que nous avions fait connaître. Il me semble toutefois qu'ils attribuent aux symptômes de l'intoxication par la picrotoxine une physionomie épileptiforme trop accusée. Suivant eux, la picrotoxine pourrait déterminer de véritables accès épileptiques, une vraie épilepsie artificielle. Il y a là certainement une interprétation quelque peu inexacte. Ils admettent une action primitive du poison sur le bulbe et une action ultérieure sur la moelle épinière. C'est ce que j'ai dit plus haut, en faisant même quelques réserves relativement à l'action sur la moelle; mais je ne nie pas absolument toute espèce d'influence de la picrotoxine sur ce dernier centre nerveux [1].

Plus récemment encore, M. Chirone a publié un intéressant mémoire sur la *picrotine*. D'après un travail de MM. L. Barth et Kretschy, la picrotoxine serait un mélange de trois et peut-être de quatre substances. A l'une d'elles ils conservent le nom de *picrotoxine*, parce qu'elle est amère et toxique; ils nomment la seconde *picrotine*,

1. V. Chirone et B. Testa, *Recherches expérimentales sur l'action biologique de la picrotoxine* (*Annali di med. e chir.*) — Anal. in l'*Union médicale*, 21 mai 1881.

parce qu'elle serait amère et non toxique ; et ils appellent la troisième *anamirtine*, parce qu'elle n'est ni amère ni toxique ; peut-être, suivant eux, y aurait-il, en outre, une très petite quantité d'une quatrième substance. La picrotine formerait les 0,66 du mélange désigné jusqu'ici sous le nom de picrotoxine ; la picrotoxine vraie en formerait les 0,30, et l'anamirtine y serait dans la proportion de 2 pour 100. La picrotine avait déjà été décrite par Paterno et Oglialoro comme un hydrate de picrotoxide.

M. V. Chirone, après diverses expériences, conclut que l'hydrate de picrotoxide ou picrotine ne mérite pas ce dernier nom, parce qu'en réalité elle est amère et toxique.

Le pouvoir toxique de cette substance serait à celui de la picrotoxine à peu près dans le rapport de 1 à 30. Quant aux accidents de l'intoxication, ils seraient les mêmes, à bien peu de chose près, lorsqu'il s'agit de la picrotine, que lorsque l'on expérimente au moyen de la picrotoxine [1].

La picrotoxine n'offrait naguère aucun intérêt pour le médecin, car il n'en avait été fait aucune application thérapeutique sérieuse. Récemment, le Dr Planat a publié, dans le *Journal de thérapeutique*, un mémoire dans lequel il rapporte un certain nombre d'essais thérapeutiques dont quelques-uns, paraît-il, auraient eu de bons résultats.

Ce médecin, avant d'essayer la picrotoxine comme

1. V. Chirone, *Ricerche sperimentali sulla azione biologica della picrotina o idrato di picrotoxide* (*Annali universali di medicina*, 1881, tirage à part).

médicament, l'avait étudiée comme poison. Je n'analyserai pas les recherches de M. Planat, pour ne pas étendre démesurément notre exposé du mode d'action de la picrotoxine. Je me contenterai de citer les conclusions de son travail, telles qu'elles sont relatées dans un résumé publié par le *Bulletin général de thérapeutique*. Voici ces conclusions : « 1° La picrotoxine agit tout spécialement sur le myélencéphale : 2° Cette action épargne le cerveau et les cellules idéo-motrices et porte principalement sur le bulbe, le cervelet et la moelle. 3° Elle est caractérisée par la surexcitation de leurs éléments, d'où une exagération et une déviation fonctionnelle, suivie elle-même de paralysie par dépense excessive d'influx nerveux. 4° La conséquence la plus remarquable de cette suractivité fonctionnelle est l'arrêt plus ou moins complet survenant dans le système circulatoire (action de la picrotoxine sur le pneumogastrique et le dépresseur de Cyon) ; d'où il suit que la picrotoxine est avant tout un agent cardio-vasculaire. »

Vous voyez quelles sont les ressemblances et les dissemblances entre les conclusions de M. Panat et celles auxquelles conduisent nos propres études. Je n'insisterai pas ; cependant je dois vous faire remarquer que, d'après M. Planat, la picrotoxine agirait non seulement sur le bulbe rachidien, mais encore sur le cervelet et sur la moelle épinière. J'admets bien l'action sur le bulbe rachidien ; celle sur la moelle ne me paraît pas suffisamment démontrée ; enfin, pour l'action sur le cervelet, je crois que rien ne la prouve, et j'ajoute qu'en tout cas, même en l'admettant, il faudrait dire qu'elle joue un bien faible rôle dans le mécanisme de la production

des convulsions dues à la picrotoxine, car ces convulsions peuvent avoir lieu après l'ablation du cervelet. MM. Brown-Séquard et Bonnefin ont montré, en effet, que, si l'on empoisonne avec de la picrotoxine un jeune chat âgé seulement de quelques jours, après avoir enlevé son cerveau et son *cervelet*, on voit survenir chez cet animal des convulsions des yeux, de la face, des oreilles, des mâchoires, du cou, tout comme si l'on n'avait pas enlevé ces parties de l'encéphale.

M. Planat a essayé l'action thérapeutique de la teinture de coque du Levant et de la picrotoxine celle-ci en granules d'un dixième de milligramme. La dose *maxima* de picrotoxine a été de 3 milligrammes par jour. Des résultats encourageants auraient été obtenus dans l'épilepsie sympathique et essentielle, dans la chorée, l'éclampsie infantile et la contracture douloureuse des extrémités.

N'ayant pas fait d'essais thérapeutiques à l'aide de la picrotoxine, il m'est impossible de porter un jugement sur ce que dit M. Planat au sujet de l'emploi de cette substance comme médicament. Mais ce que je connais des effets physiologiques de la picrotoxine m'empêcherait de prescrire cet agent toxique avec confiance, dans les cas dont parle ce médecin. Il est difficile de comprendre comment la picrotoxine pourrait avoir une action utile dans le traitement de la chorée et surtout de l'épilepsie ! Je ne parle pas de l'éclampsie infantile et de la contracture douloureuse des extrémités, car ce sont des affections qui guérissent souvent sans aucune médication, et, par conséquent, il est pour le moins difficile de savoir, à moins d'une expérience très étendue, si un médicament

à l'aide duquel on les traite a une réelle efficacité [1].

Pour terminer ce que je veux vous dire sur les effets physiologiques de la picrotoxine, j'ajouterai quelques mots relativement à l'antitoxisme que l'on a voulu établir entre cette substance et le chloral hydraté.

M. Crichton-Brown admet que l'hydrate de chloral est l'antidote physiologique de la picrotoxine, du moins chez les lapins et les cochons d'Inde. Il n'en serait pas de même, d'après lui, chez le chat. Il est bien difficile d'accepter en théorie une pareille opinion ; car, si l'hydrate de chloral était l'antidote physiologique de la picrotoxine chez certains mammifères, on ne voit pas comment il pourrait en être différemment chez d'autres animaux de la même classe. Mais l'antitoxisme, si tant est qu'il existe dans le sens propre du mot, ne se montre même, chez le lapin et le cobaye, que dans une certaine mesure. Le chloral hydraté peut, il est vrai, s'opposer à la manifestation des phénomènes convulsifs, lorsqu'on a fait absorber par ces animaux une certaine dose de picrotoxine ; il peut ainsi mettre obstacle aux troubles asphyxiques que produit ce poison, et, par suite, dans quelques cas, empêcher la mort : mais c'est seulement lorsque la dose de picrotoxine s'écarte très peu de la dose mortelle *minima*. Pour peu que cette dernière dose soit dépassée, la mort a lieu, malgré l'administration de l'hydrate de chloral. Le chloral hydraté agit sur les animaux soumis aux effets de la picrotoxine, comme il le fait pour les autres poisons convulsivants (strychnine, etc.).

1. J'ai prescrit la picrotoxine dans quelques cas d'épilepsie, sans avoir pu constater la moindre amélioration.

J'aurais voulu vous dire quelques mots d'un agent convulsivant fourni par le règne animal : je veux parler du *venin de la salamandre terrestre*. Mais je n'ai pas pu me procurer, au moment de mon cours, des individus de cette espèce animale, et, comme je ne puis pas vous montrer expérimentalement les effets du venin dont il s'agit, je me contenterai de vous signaler les sources où vous pourriez puiser des renseignements sur ces effets, à savoir : d'une part, les recherches de MM. Gratiolet et Cloëz, communiquées à l'Académie des sciences en 1851 et 1852, et, d'autre part, le mémoire que j'ai publié sur le venin des Batraciens, dans les *Mémoires de la Société de biologie*, en 1856. Cette action convulsivante du venin de la salamandre terrestre présente un intérêt particulier, car le venin de la salamandre aquatique produit des effets tout différents et que je mentionnerai lorsque nous ferons l'étude des substances toxiques groupées sous le nom de *poisons du cœur*. La forme des mouvements convulsifs observés chez les animaux empoisonnés par le venin de la salamandre terrestre me porte à penser que ce venin agit plutôt sur les parties excitables de l'encéphale que sur la moelle épinière.



TABLE DES MATIÈRES

COULOMMIERS. — Typog. PAUL BRODARD.



Coulommiers. — Typographie PAUL BRODARD.

